



# СИБИРСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

«Сибирский научный медицинский журнал» — рецензируемый научно-теоретический журнал, основанный в 1981 году

**Учредители:**  
СО РАН  
ИЦиГ СО РАН

Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ № ФС77-71824,  
выдано Роскомнадзором  
8 декабря 2017 г.

**Адрес редакции:**  
630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2  
Зав. редакцией Л.А. Шуклина  
Тел.: +7-383-306-4431  
E-mail: sibmed\_journal@bionet.nsc.ru  
Сайт журнала: <http://sibmed.elpub.ru>

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Перечень ВАК), индексируется в БД и каталогах: Scopus, РИНЦ (в том числе в БД Russian Science Citation Index на платформе Web of Science), ВИНИТИ, РГБ, Соционет, DOAJ, Dimensions, Google Scholar, Lens.Org, Open Archives, Research4Life, WorldCat

Периодичность 1 раз в 2 месяца  
Предыдущие названия:  
с 1981 по 1991 г. — «Бюллетень Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР»  
с 1992 по 2014 г. — «Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»  
Основная цель издания — публикация оригинальных научных статей и обзоров по фундаментальным проблемам медицинских биологических наук, клинической и профилактической медицины и экологии человека, с особым акцентом на проблемы адаптации человека к условиям северных широт

## Редакционная коллегия

### Главный редактор

Рагино Ю.И. (Новосибирск, Россия)

### Заместители главного редактора

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Воевода М.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Климонтов В.В. (Новосибирск, Россия)

### Ответственный секретарь

Меньщикова Е.Б. (Новосибирск, Россия)

### Члены редакционной коллегии

Аточин Д.Н. (Бостон, США)

Барбараш О.Л. (Кемерово, Россия)

Бобак М. (Лондон, Великобритания)

Вавилин В.А. (Новосибирск, Россия)

Васильев В.Б. (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов В.А. (Новосибирск, Россия)

Колесников С.И. (Москва, Россия)

Колосова Н.Г. (Новосибирск, Россия)

Коненков В.И. (Новосибирск, Россия)

Кузнецова Т.Н. (Левен, Бельгия)

Кусмарцев С.А. (Гейнсвилл, США)

Ланкин В.З. (Москва, Россия)

Ломиворотов В.В. (Новосибирск, Россия)

Покровский А.Г. (Новосибирск, Россия)

Полосухин В.В. (Нэшвилл, США)

Попов С.В. (Томск, Россия)

Пузырев В.П. (Томск, Россия)

Рычкова Л.В. (Иркутск, Россия)

Сафина А.Ф. (Буффало, США)

Степанов В.А. (Томск, Россия)

Уразова О.И. (Томск, Россия)

Хоппе Дж.Б. (Кливленд, США)

Чойнзонов Е.Л. (Томск, Россия)

Шабалина И.Г. (Стокгольм, Швеция)

Шестопапов А.М. (Новосибирск, Россия)

## Редакционный совет

### Председатели

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

### Члены редакционного совета

Амстиславская Т.Г. (Новосибирск, Россия)

Бохан Н.А. (Томск, Россия)

Власов В.В. (Новосибирск, Россия)

Дыгай А.М. (Томск, Россия)

Жданов В.В. (Томск, Россия)

Зельман В.Л. (Лос-Анжелес, США)

Карпов Р.С. (Томск, Россия)

Колесникова Л.И. (Иркутск, Россия)

Кочетов А.В. (Новосибирск, Россия)

Лебедев И.Н. (Томск, Россия)

Мерфи Н.Дж. (Анкоридж, США)

Панов А.В. (Иркутск, Россия)

Раутио А. (Оулу, Финляндия)

Стассен Я. (Лювен, Бельгия)

Ткачук В.А. (Москва, Россия)

Удуд В.В. (Томск, Россия)

Чэпмен Д. (Париж, Франция)

Шкурупий В.А. (Новосибирск, Россия)

Штарк М.Б. (Новосибирск, Россия)

Щепеткин И.А. (Бозмен, США)

Эббессон С.О.Е. (Фэрбэнкс, США)

№ 3

ТОМ 46

МАЙ · ИЮНЬ

НОВОСИБИРСК  
2026

**Обзоры****Лысенков С.П., Муженя Д.В.**

Эритроцитарный транспорт газов и биологически активных соединений: роль оксида азота в его регуляции ..... 4

**Носарева О.Л., Степовая Е.А., Куанышева К.А., Воробьев К.П., Спирина Л.В., Нагайцев В.М.**

Потенциальные молекулярные мишени управления метаболизмом и гибелью опухолевых клеток линии A375 меланомы человека в условиях изменения редокс-статуса ..... 21

**Оригинальные исследования****Анатомия****Опрышко И.А., Изранов В.А., Степанова В.С., Степанян С.А., Опрышко Н.С.**

Размеры печени у мужчин и женщин различных конституциональных типов ..... 32

**Медико-биологические науки****Бикбов М.М., Халимов А.Р., Шевчук Н.Е., Лебедева А.И., Мусина Л.А., Гилемзянова Л.И., Валишин И.Д.**

Особенности ультраструктурной организации роговицы крыс после ультрафиолетового кроссликинга ..... 40

**Волков А.М., Казанская Г.М., Кливер Е.Э., Шевелев О.Б., Завьялов Е.Л., Айдагулова С.В., Киселев Р.С., Григорьева Э.В., Строкотова А.В.**

Влияние темозоломида на содержание хондроитинсульфата в слоях неокортекса мышей SCID при моделировании глиобластомы ..... 50

**Лыков А.П., Уваров И.П., Долгалев Е.К.**Терапевтическая эффективность цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i при экспериментальных токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника у мышей ..... 58**Чурин А.А., Федорова Е.П., Филонова М.В., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Неупокоева О.В., Наумов С.А., Минакова М.Ю., Удут В.В.**

Влияние ингаляций ксенона на систему гемостаза и функцию печени лабораторных животных на фоне развития острого респираторного дистресс-синдрома ..... 71

**Клиническая медицина****Власова Н.А., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И., Старцев С.С.**

Сравнительный фармакоэкономический анализ последовательных линий терапии распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: данные реальной клинической практики ..... 81

**Любимова Л.В., Павлова С.И., Любимов Е.А.**

Мультиплексная ПЦР в определении тактики антибактериальной терапии у пациентов с подозрением на культуroneгативную перипротезную инфекцию ..... 92

**Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Хальзов К.В., Пospelова Т.И.**

Иммуногенетические особенности населения Новосибирской области ..... 102

**Айрапетов Г.А., Сулейманянц Д.К., Такиев А.Т., Дмитров И.А., Данильянц А.А., Загородний Н.В.**

Наш опыт хирургического лечения пациентов с застарелыми разрывами ахиллова сухожилия ..... 114

**Шмаков А.Н., Бударова К.В., Кохно В.Н., Елизарьева Н.Л.**

Соотношение фаз вдоха и выдоха на старте искусственной вентиляции легких у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью ..... 121

**Клинический случай****Айзетуллова Г.Р., Осипов В.Ф., Балтримас В.С., Фролова А.С.**

Безопасная электрохирургия щитовидной и паращитовидных желез с помощью усовершенствованного монополярного L-образного электрода ..... 131

**Шнякин П.Г., Исаева Н.В., Лукьянова Е.В., Литвинюк Н.В., Гаврилова А.О.**

Клинический случай острого формирования и разрыва церебральной аневризмы у пациентки с аутоимунным энцефалитом ..... 138

**Профилактическая медицина****Трофимова А.А., Гржибовский А.М., Трохова М.В.**

Влияние проблем с питанием на физический статус у лиц пожилого и старческого возраста ..... 148

## Reviews

**Lysenkov S.P., Muzhenya D.V.**

Erythrocyte transport of gases and biologically active compounds: the role of nitric oxide in its regulation..... 4

**Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Kuanysheva K.A., Vorobev K.P., Spirina L.V., Nagaitsev V.M.**

Potential molecular targets for regulating metabolism and apoptosis of A375 human melanoma cells under conditions of altered redox status ..... 21

## Research articles

### Anatomy

**Opryshko I.A., Izranov V.A., Stepanova V.S., Stepanyan S.A., Opryshko N.S.**

Liver sizes in men and women of different constitutional body types ..... 32

### Medical-biological sciences

**Bikbov M.M., Khalimov A.R., Shevchuk N.E., Lebedeva A.I., Musina L.A., Gilemzyanova L.I., Valishin I.D.**

Features of ultrastructural organization of the rat cornea after corneal crosslinking..... 40

**Volkov A.M., Kazanskaya G.M., Kliver E.E., Shevelev O.B., Zavjalov E.L., Aidagulova S.V., Kiselev R.S., Grigorieva E.V., Strokotova A.V.**

Effect of temozolomide on chondroitin sulfate content in neocortex layers of SCID mice in glioblastoma model..... 50

**Lykov A.P., Uvarov I.P., Dolgalev E.K.**

Therapeutic efficacy of the cyanobacterium *Leptolyngbya cf. ectocarpi* in experimental toxic hepatitis and inflammatory bowel disease in mice ..... 58

**Churin A.A., Fedorova E.P., Filonova M.V., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Neupokoeva O.V., Naumov S.A., Minakova M.Yu., Udut V.V.**

The effect of xenon inhalation on the hemostasis system and liver function of laboratory animals during the development of acute respiratory distress syndrome ..... 71

### Clinical medicine

**Vlasova N.A., Eliseeva E.V., Apanasevich V.I., Startsev S.S.**

Comparative pharmacoeconomic analysis of sequential treatment lines for advanced hepatocellular carcinoma: a real-world clinical practice study ..... 81

**Lyubimova L.V., Pavlova S.I., Lyubimov E.A.**

Multiplex PCR in determining the tactics of antibacterial therapy in patients with suspected culture-negative periprosthetic infection ..... 92

**Moor Yu.V., Prosvirina N.V., Khalzov K.V., Pospelova T.I.**

Immunogenetic features of the population of the Novosibirsk region ..... 102

**Airapetov G.A., Suleymanyants D.K., Takiev A.T., Dmitrov I.A., Daniliyants A.A., Zagorodniy N.V.**

Our experience in surgical treatment of patients with old ruptures of the Achilles tendon..... 114

**Shmakov A.N., Budarova K.V., Kokhno V.N., Elizar'eva N.L.**

The ratio of inspiration and expiration phases at the start of artificial ventilation of the lungs in newborns with hypoxemic respiratory failure..... 121

### Clinical case

**Aizetullova G.R., Osipov V.F., Baltrimas V.S., Frolova A.S.**

Safe electrosurgery of the thyroid and parathyroid glands using an advanced monopolar L-shaped electrode..... 131

**Shnyakin P.G., Isaeva N.V., Lukyanova E.V., Litvinyuk N.V., Gavrilova A.O.**

Clinical case of acute formation and rupture of cerebral aneurysm in a patient with autoimmune encephalitis ..... 138

### Preventive medicine

**Trofimova A.A., Grjibovski A.M., Trokhova M.V.**

Influence of nutrition problems on physical status in elderly and senile persons..... 148

## Эритроцитарный транспорт газов и биологически активных соединений: роль оксида азота в его регуляции

С.П. Лысенков<sup>1</sup>, Д.В. Муженя<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Майкопский государственный технологический университет  
385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 191

<sup>2</sup> Адыгейский государственный университет  
385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, 208

### Резюме

Анализ многочисленных публикаций позволил систематизировать имеющиеся данные о транспорте различных соединений в микроциркуляторном русле, включая механизмы их доставки и высвобождения. Ключевую роль в регуляции морфофункциональных изменений эритроцитов и их транспортных свойств играют газотрансмиттер монооксид азота (NO) и его производные. Под действием NO происходит циклическая цепь реакций, включающая изменение межмолекулярных взаимодействий, нитрозирование и нитрозилирование рецепторов, изменение Z-потенциала мембраны, рост сдвигового напряжения. Эти процессы способствуют «сбросу» соединений, особенно адсорбированных на мембране. Рассмотрены различные варианты межмолекулярных взаимодействий между структурами эритроцитов и транспортируемыми соединениями, включая пептиды, полипептиды, гидрофобные и гидрофильные вещества. Особое внимание уделено роли NO в регуляции связывания и высвобождения кислорода гемоглобином, а также альтернативному пути газообмена через аквапорины. Приведены данные о синтезе, транспорте и накоплении NO в эритроцитах, а также о его влиянии на регуляцию кровотока в форме NO и S-NO под действием эндогенных NO-синтаз. Важную роль в этом процессе играет белок кавеолин-1. Отмечено значение пероксинитрита как потенциального физиологического регулятора активности белков и других соединений. Подчеркивается вклад микровезикул и экзосом в транспорт веществ, а также роль ацетилхолина в регуляции проницаемости для NO. В целом, изучение механизмов транспорта эритроцитами открывает перспективы для их использования в целенаправленной доставке биологически активных веществ и лекарственных средств, а также в диагностике различных заболеваний.

**Ключевые слова:** эритроцит, транспорт соединений, монооксид азота, пероксинитрит, микроциркуляция, обмен газов, микровезикулы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Муженя Д.В., e-mail: dmuzhenya@mail.ru

**Для цитирования.** Лысенков С.П., Муженя Д.В. Эритроцитарный транспорт газов и биологически активных соединений: роль оксида азота в его регуляции. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):4–20. doi: 10.18699/SSMJ20260301

## Erythrocyte transport of gases and biologically active compounds: the role of nitric oxide in its regulation

S.P. Lysenkov<sup>1</sup>, D.V. Muzhenya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Maikop State Technological University  
385000, Maikop, Pervomaiskaya st., 191

<sup>2</sup> Adyghe State University  
385000, Maikop, Pervomaiskaya, st., 208

## Abstract

The analysis of numerous publications made it possible to systematize the available data on the transport of various compounds in the microcirculatory system, including the mechanisms of their delivery and release. The gas transmitter nitrogen monoxide (NO) and its derivatives play a key role in the regulation of morphological and functional changes in red blood cells and their transport properties. Under the action of NO, a cyclic chain of reactions occurs, including changes in intermolecular interactions, nitrosation and nitrosylation of receptors, changes in the Z-potential of the membrane, and an increase in shear stress. These processes contribute to the «discharge» of compounds, especially those adsorbed on the membrane. Various variants of intermolecular interactions between erythrocyte structures and transported compounds, including peptides, polypeptides, hydrophobic and hydrophilic substances, are considered. Special attention is paid to the role of NO in the regulation of oxygen binding and release by hemoglobin, as well as an alternative gas exchange pathway through aquaporins. Data on the synthesis, transport, and accumulation of NO in erythrocytes, as well as its effect on the regulation of blood flow in the form of NO and S-NO under the action of endogenous NO synthases, are presented. The protein caveolin-1 plays an important role in this process. The importance of peroxynitrite as a potential physiological regulator of the activity of proteins and other compounds is noted. The contribution of microvesicles and exosomes to the transport of substances is emphasized, as well as the role of acetylcholine in the regulation of permeability to NO. Thus, the study of the mechanisms of transport by erythrocytes opens up prospects for their use in the targeted delivery of biologically active substances and medicines, as well as in the diagnosis of various diseases.

**Key words:** erythrocyte, transport of compounds, nitrogen monoxide, peroxynitrite, microcirculation, gas exchange, microvesicles.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Muzhenya D.V., e-mail: dmuzhenya@mail.ru

**Citation.** Lysenkov S.P., Muzhenya D.V. Erythrocyte transport of gases and biologically active compounds: the role of nitric oxide in its regulation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):4–20. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260301

## Введение

Эритроциты – ключевые элементы крови, выполняющие множество жизненно важных функций. Они участвуют в газообмене, поддержании кислотно-основного равновесия, транспорте (питательные вещества, газы, витамины), детоксикации организма (адсорбируют вирусы, бактерии и токсические соединения) и многих других процессах [1–4]. Важную роль эти клетки играют и в регуляции нейромедиаторов, например, контролируя уровень ацетилхолина благодаря наличию холинэстеразы. На их мембране присутствуют антигенные маркеры [5], а также они участвуют в коагуляционном гемостазе [6]. Эритроциты активно вовлечены в метаболизм иммунных комплексов, катехоламинов и лекарственных веществ [7]. Особое значение имеет их способность регулировать сосудистый тонус [8] и синтезировать газотрансмиттер монооксид азота (NO) [9, 10]. Для ряда гормонов – тиреотропного, лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, пролактина, кортизола, альдостерона и других стероидов – эритроцитарный транспорт является основным [11, 12]. Эритроциты способны модифицировать собственный метаболизм под действием таких гормонов, как адреналин, норадреналин, эстрогены, прогестерон, тиреоидные и паратиреоидные гормоны, а также ангиотензин [13, 14]. В послед-

ние годы эритроциты рассматриваются как перспективные носители лекарств [15, 16].

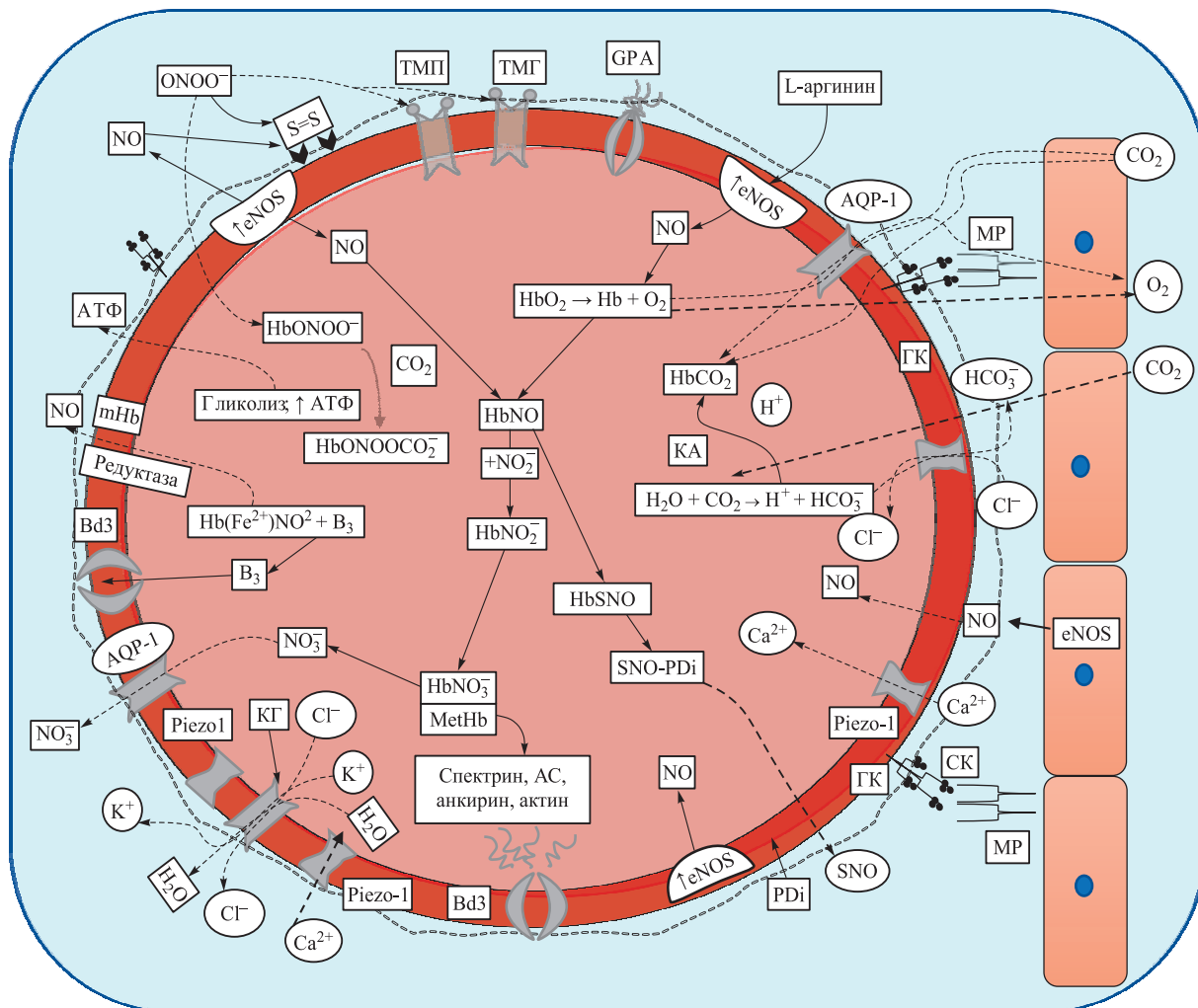
Уникальная способность эритроцитов к транспорту биологически активных (БАВ) и других веществ определяется их огромной суммарной поверхностью – 3000 м<sup>2</sup> – и уникальными морфологическими особенностями [17].

## Особенности строения эритроцита

Мембрана эритроцита представляет собой ячеистую структуру, обладающую хорошей деформируемостью при прохождении сосудов малого диаметра [17]. Эта способность обеспечивается пластичностью мембраны, которая состоит из воды (70 %), гемоглобина (25 %), липидов, гликолипидов, белков, сахаров (5 %). Асимметричное распределение липидов обуславливает механические и биохимические свойства мембран. На внешней стороне мембраны находится сфингомиелин (28 %) и фосфатидилхолин (28 % от всех липидов), на внутренней – фосфатидилсерин (13 %) и фосфатидилэтаноламин (27 %) [18, 19]. Липиды мембраны находятся в постоянном движении и обмене, регулируя функцию белков, рецепторов и их чувствительность к лигандам [20]. Подвижность липидов в мембране характеризуется латеральной и вертикальной (за счет вращения вокруг собственной оси) миграцией. Каждая молекула за 1 с меняет свое положение

1 млн раз [21]. Липиды определяют физико-химические свойства мембраны, ее способность к переходу из жидкокристаллического состояния в твердое (кристаллическое) и обратно при появлении минимальных концентраций ионов кальция (до  $10^{-11}$  ммоль/л) [22]. Это очень важное свойство липидов, особенно для регуляции связей транспортируемого соединения с эритроцитом и его диссоциации при достижении клетки-мишени.

В перечне белков мембраны эритроцитов наиболее важными являются белки полосы 3, гликофорин, спектрин, сократительный белок типа миозина, гликопротеины групповой специфичности, рецепторные трансмембранные белки (рис. 1). Гликокаликс мембраны образован гликолипидами и гликопротеинами и содержит групповые антигены А и В. Поверхностный слой эритроцитов включает в себя белки полосы 3.1, 4.1, 2.1, а также синдеин, анкирин [23], сиаловые кислоты (СК), антигенные олигосахариды, адсорбирован-



**Рис. 1.** Физиологические изменения в эритроците при прохождении капиллярного русла. ГК – гликокаликс; B3 – белок полосы 3; KA – карбоангидраза; КГ – каналы Гардоса; Hb(Fe<sup>2+</sup>)NO – нитрозилгемоглобин; HbSNO – нитрозогемоглобин; TMPI – трансмембранный протеогликан; TMGI – трансмембранный гликопротеин; mHb – мембранный гемоглобин; metHb – метгемоглобин; PDi – протеиндисульфидпротеиназа; СК – сиаловые кислоты; MP – механорецепторы; АС – адсорбционные соединения; AQP-1 – аквапорин-1; GPA – гликофорин А; Bd3 – белок полосы 3, ↑ – повышение активности

**Fig. 1.** Changes in the erythrocyte's physiology as it passes through the capillary system. GK – glycocalyx; CK – sialic acids; B3 – band 3 protein; KA – carbonic anhydrase; КГ – Gardosa channels; Hb(Fe<sup>2+</sup>)NO – nitrosylhemoglobin; HbSNO – nitrosohemoglobin; TMPI – transmembrane proteoglycan; TMGI – transmembrane glycoprotein; mHb – membrane hemoglobin; metHb – methemoglobin; PDi – protein disulfide proteinase; CK – sialic acids; MP – mechanoreceptors; АС – adsorption compounds; AQP-1 – aquaporin 1; GPA – glycoforin A; Bd3 – band 3 protein, ↑ – increased activity

ные белки. Относительно новым структурным элементом мембран являются кавеолы, которые образованы с помощью белка кавеолина-1 [1, 4]. Сигнальная роль кавеол в эритроцитах мало изучена, но известно, что ионы  $\text{Ca}^{2+}$  активируют эндотелиальную изоформу NO-синтазы (eNOS) в кавеолах и способствуют синтезу и выбросу NO [24]. Одновременно это увеличивает упругость мембраны эритроцита [25]. С белком полосы 3 связан спектрин, белки формируют псевдогексагональную сеть, в центре которой находится комплекс актина, тропомиозина и тропомодулина, а от него в виде лучей отходят шесть молекул спектрина [26, 27].

По месту положения белки делят на встроенные в липидный слой, или интегральные, и периферические. В первую группу входят белки полосы 3, гликофорины (А, В, С). К периферическим относят спектрин, анкирин, белки полосы 4.1, 4.2, 4.9, тропомиозин, актин, фосфатдегидрогеназу, аддуцин и др. [18]. Среди интегральных белков следует отметить в первую очередь энергозависимые  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  АТФазные системы, которые обеспечивают функционирование ион-проницаемых каналов для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{PO}_4^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  [19]. Белок полосы 3 является главным участником в обеспечении проницаемости мембраны для глюкозы и синтеза АТФ [28]. С внешней стороны гликофоринов к ним присоединяется олигосахаридная группа (СК). Гликопротеиды мембраны также содержат СК, придающую отрицательный заряд мембране, который определяет свойства слоя Штерна [29]. Под действием активных форм кислорода (АФК), образующихся в физиологических и патологических условиях, фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин перемещаются на наружную поверхность мембраны («флип-флоп» эффект) [30].

В последнее время пристальное внимание обращено на аквапорины, которые обеспечивают регуляцию и основной транспорт  $\text{CO}_2$  через биологические мембраны [31, 32]. Аквапорины представляют собой класс консервативных белков, функционирующих как каналы для различных соединений: перекиси водорода [33], аммиака [34], мочевины [35], молекул углекислого газа [36] и ионов [37]. Установлены функциональные и морфологические связи аквапоринов с белком полосы 3, позволяющие обеспечивать перенос иона,  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  через мембрану эритроцита (см. рис. 1) [38]. С другой стороны, транспорт на поверхности эритроцитов различных веществ может также осуществляться и за счет гликокаликса.

Важным фактором, влияющим на транспорт веществ эритроцитом, являются СК в составе

гликофорины А. Примерно 60 % отрицательного заряда на мембране эритроцита определяется СК [39], что способствует электростатическому варианту связи различных соединений с гликокаликсом. Прохождение эритроцитов по поверхности эндотелия активирует СК, которые ослабляют межэндотелиальные контакты, тем самым облегчая прохождение БАВ, транспортируемых эритроцитом, в интерстициальное пространство.

Отрицательный заряд гликокаликса (Z-потенциал) обеспечивает отталкивание эритроцитов друг от друга, предупреждая агрегацию [22]. Установлено, что Z-потенциал у эритроцитов составляет  $-31,8 \pm 1,1$  мВ. Вероятно, отрицательный потенциал обусловлен присутствием ионогенных групп в составе фосфолипидов, белков и их конъюгатов с полисахаридами (остатками СК). Главенствующее значение в организации Z-потенциала играет фосфатидилсерин, перемещение его отрицательной карбоксильной группы с внутреннего липидного слоя на внешний увеличивает отрицательное значение потенциала [38]. Ионы  $\text{K}^+$  на мембране снижают Z-потенциал мембраны, но в меньшей степени, чем ионы  $\text{Ca}^{2+}$ . Заряженные группы на мембране создают двойной диффузионный электрический слой, в котором отрицательный заряд поверхности клетки уравновешивается положительными ионами плазмы крови. Радиус уменьшения Z-потенциала (экранировка Дебая) составляет 0,8 нм, что составляет 1/10 часть толщины мембраны. Соответственно, цитоплазматический дисбаланс ионов в эритроците существенно сказывается на Z-потенциале [28, 40].

Можно предположить, что снижение потенциала при прохождении мелких сосудов может уменьшить электростатическое взаимодействие адсорбированных веществ с мембраной и способствовать «сбросу» их с поверхности эритроцита.

### Возможные механизмы транспортной функции эритроцита

Связывание сорбированного полипептида с мембраной происходит на отрицательных доменах фосфолипидов [41]. Ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$  снижают Z-потенциал в месте взаимодействия сорбированных полипептидных соединений и, соответственно, уменьшают кулоновское взаимодействие между мембраной и сорбированным соединением. Суммарный заряд мембраны будет зависеть от площади, толщины и заряда, занимаемого сорбированным соединением [40–42]. В модельных экспериментах на искусственных мембранах показано, что для короткой и средней длины полимеров абсорбция обратима, а для длинных полимеров полипептидов – необратима.

В оригинальной модели, предложенной Р.Ю. Молотковским и соавт., число эффективных связей коротких, средних и длинных полимеров составило соответственно 4,1, 4,3 и более 5,5 [41].

Функциональное состояние цитоскелета обеспечивается лабильностью степени фосфорилирования белковых остатков (фосфопротеинов) или белков. Наличие данного механизма подтверждается присутствием различных протеинкиназ: цАМФ-зависимой, цАМФ-независимой, кальцийзависимой, протеинкиназы С [43]. На этот процесс существенным образом может влиять газотрансмиттер NO, который способен модулировать внутриклеточные сигнальные пути, что приводит к обратимому фосфорилированию ключевых белков [44].

Связь между поверхностными белками и самой мембраной осуществляется не только химическим взаимодействием, но и за счет электростатических сил между противоположными полюсами полярных групп липидов и белков. Рецепторы и ионные каналы эндотелия весьма чувствительны к «сдвигу напряжения», что моделирует эффект механической трансдукции. Гипотеза о том, что за активностью канала Piezo1 следует поступление  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  в клетку, является общепринятой. Механические воздействия на эритроцит сопровождаются активацией каналов Piezo1 и входом  $Ca^{2+}$  внутрь. Активация канала Гардоса ионами  $Ca^{2+}$  изменяет мембранный потенциал в популяции эритроцитов от  $-12$  до  $-70$  мВ [45, 46], усиливая гиперполяризацию за счет выхода иона  $K^+$ . Преобладающая потеря  $K^+$  приводит к уменьшению размеров клетки, что важно для прохождения эритроцитов по сосудам малого калибра. Потеря воды, обусловленная выходом калия, компенсируется входом  $Na^+$  в эритроцит и его набуханием. Однако канал Piezo1 закрывается быстрее, чем канал Гардоса, и потеря внутриэритроцитарной воды преобладает.

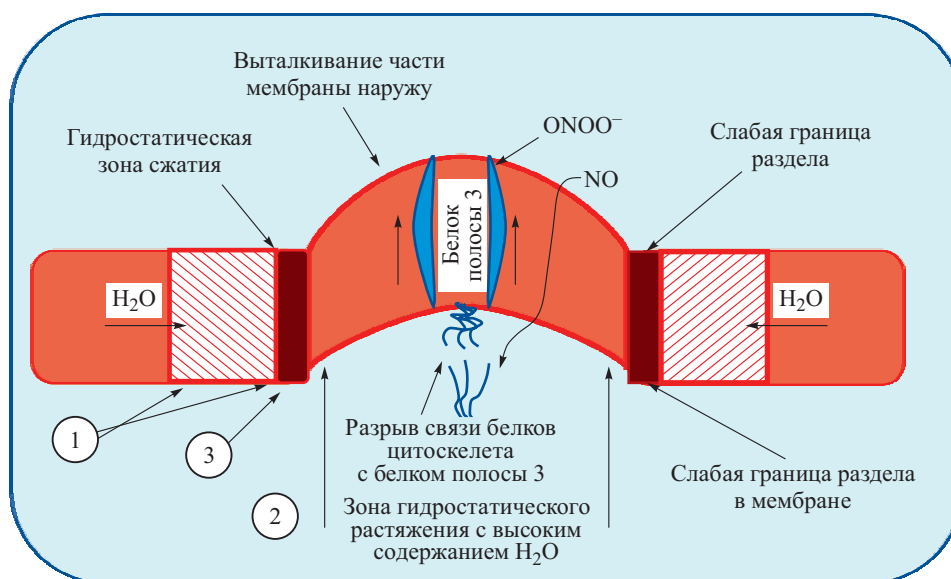
Можно предположить, что БАВ эндогенного происхождения могут связываться с эритроцитами в зависимости от их гидрофильности или гидрофобности. Липофильные органические соединения могут растворяться в бислое мембраны и оказываться внутри эритроцита либо фиксироваться в мембране [47, 48], однако для молекул малого размера (менее 150 Да) могут использоваться водные каналы, что позволяет им проникать в цитозоль. Имеются сообщения о том, что для органических анионных и катионных соединений и для неэлектролитов насыщение эритроцита происходит способом простой диффузии [48–50]. В цитозоле как БАВ, так и лекарственные средства могут связываться с белками, в частности, с карбоангидразой, концентрация которой в эри-

троцитах очень велика [51]. Еще одним механизмом связывания некоторых фармакологических веществ (гентамицина, фуросемида, новокаина, метотрексата, ванкомицина) с мембраной эритроцита является образование оснований Шиффа с альдегидными группами свободных жирных кислот в мембране [52–54].

Одной из форм доставки различных соединений также является микровезикулярный транспорт. Механизм образования микровезикул предполагает несколько этапов: кластеризацию белка полосы 3 под воздействием окислительного стресса с помощью АФК, связывание гемоглобина с полосой 3, активацию  $Ca^{2+}$  каналов [55]. В дальнейшем эта цепь реакций активирует кальпаин, скрэблазу и флиппазу. В свою очередь кальпаин гидролизует актин-связывающие белки и уменьшает взаимодействие с гликопротеинами мембраны. Потеря связи усиливает образование микровезикул [56]. Важным моментом в процессе формирования микровезикул является этап присоединения кислорода к гемоглобину в малом круге кровообращения. Образование микровезикул и расслоение липидного слоя мембраны под действием окисленного гемоглобина сопровождается разделением липидных фаз и потерей связи белков цитоскелета с мембранными белками. Это сопровождается образованием микродоменов, состоящих из мембранных белков [57] и появлением зон напряжения. Образование метгемоглобина и его везикуляция ослабляют якорные свойства белка полосы 3, что сопровождается локальным отделением цитоскелета от липидного бислоя (рис. 2) [58, 59]. В противовес этому процессу при диссоциации оксигемоглобина усиливается связь гемоглобина с мембраной посредством спектрина, актина, белка полосы 3 [26].

Транспортером различных соединений, наряду с микровезикулами, могут выступать и более мелкие (до 150 нм) экзосомы. Отличие заключается в том, что микровезикулы преимущественно образуются из плазматической мембраны, при этом в них сохраняются компоненты плазматической мембраны и цитозоля (липиды, белки, гликопротеины) [60], а экзосомы формируются внутри цитозоля и в большей степени содержат его компоненты. Экзосомы образуются в результате слияния эндосом и лизосом внутри клетки с последующим слиянием с мембраной, почкованием мембраны и экзоцитозом [60, 61]. Количество микровезикул и экзосом увеличивается при сдвиговом напряжении, окислительном стрессе, апоптозе, росте [62, 63], их основной мишенью выступает эндотелий [61].

В транспортируемых холестеринных производных группы OH и две кетогруппы за счет во-



**Рис. 2.** Структурные переходы мембраны эритроцитов под действием NO и ONOO<sup>-</sup> в генезе образования микро-везикул. За счет сил перемещения молекулярной воды из зоны гидростатического сжатия (1) в зону гидростатического растяжения (2) образуется слабая граница раздела (3) со слабыми межмолекулярными связями, дальнейшее действие сил сжатия приводит к восстановлению целостности мембраны. ↑, → – векторы направления действия молекулярных сил

**Fig.2.** Structural transitions of the erythrocyte membrane under the action of NO and ONOO<sup>-</sup> in the genesis of microvesicle formation. Due to the forces of movement of molecular water from the zone of hydrostatic compression (1) to the zone of hydrostatic stretching (2), a weak interface (3) with weak intermolecular bonds is formed, the further action of compression forces leads to the restoration of membrane integrity. ↑ → – vectors of the direction of action of molecular forces

дородных связей с СО- и NH-группами образуют соединения с мембраной, ее белками и фосфолипидами. Это приводит к формированию белково-липидных доменов, в которых развивается «сжимающие» гидростатические напряжения. Диполи воды начинают смещаться в смежные слои мембраны [64], и, согласно нашей схеме, образуются участки в мембране с пониженной прочностью (см. рис. 2) и с выталкиванием участка мембраны наружу под действием сил сжатия. Очень важно то, что атерогенные липопротеины снижают общий мембранный потенциал эритроцита, способствуя десквамации соединений, находящихся на гликокаликсе [65]. Окисленные формы липопротеинов могут «слушиваться» с мембраны эритроцитов и захватываться либо эндотелием, либо макрофагами. Эритроциты являются депо и транспортером аминокислот и обменивают 15–17 % аминокислотного пула плазмы [10, 66].

Межмолекулярными связями, с помощью которых удерживаются на эритроцитах различные соединения, могут быть водородные связи, возникающие между двумя электроотрицательными атомами (N-H-N; O-H-N; O-H-O); электростати-

ческие связи между положительно заряженными группами (к примеру, карбоксильными (-COO-)); силы Ван-дер-Ваальса, обеспечивающие неспецифическое связывание между электронными облаками и гидрофобными слоями; гидрофобные связи, возникающие при взаимодействии гидрофобных (неполярных) групп. Все они могут существенно модифицироваться под действием NO и его производных [67].

### Роль NO

NO является одним из важных триггеров к конформационным изменениям структур белковых молекул, ослабляя связь БАВ с мембраной эритроцитов и приводя в соответствие интенсивность кровотока к энергетическим запросам окружающих клеток. Конформационные изменения, обусловленные NO, могут происходить за счет образования нитрозотиолов (SNO) при его взаимодействии с остатками цистеина и низкомолекулярными тиолами (глутатион, ацетил-КоА). Более поздние исследования показали, что NO-группы могут передаваться от гемов к тиолам цистеина в β-субъединице (Cysβ93) с образованием активных нитрозотиолов [67]. Однако эта точка зрения

поддерживается не всеми исследователями. Обратимое восстановление белков возможно за счет функционирования нитрозилаз [68].

В физиологических условиях выработка NO должна уравниваться его утилизацией посредством образования метгемоглобина и функционирования буферных систем. Более того, утвердилось мнение о том, что S-нитрозогемоглобин (Hb-S-NO) (см. рис. 1) в момент деоксигенации диссоциирует и высвобождает S-NO из эритроцитов, обеспечивая регуляцию тонуса сосудов [69]. Таким образом, на уровне системы «эритроцит–эндотелий» обеспечивается саморегуляция степени раскрытия сосудистого русла в соответствии со степенью диссоциации оксигемоглобина. Можно предположить, что различные сосудистые регионы в зависимости от интенсивности их метаболизма мозаично испытывают кратковременные «физиологические» эпизоды гипоксии, в условиях которой в эритроците усиливается синтез АТФ, через пуриновые рецепторы эндотелия усиливающей синтез NO и увеличивающей площадь раскрытия сосудов [8].

Эритроциты экспрессируют два подтипа синтаза оксида азота – eNOS и индуцибельную (iNOS) [70]. Образовавшиеся  $\text{NO}_2$  и  $\text{N}_2\text{O}_3$  способны вызывать нитрование (окисление) липидов и белков с образованием тионитритов. Последние могут снижать ферментативную активность, но активировать другие сигнальные пути [71]. При этом избирательно регулируется проницаемость для L-аргинина и, соответственно, его производных – асимметричного (АДМА) и симметричного диметиларгинина (СДМА). АДМА является ингибитором NOS, а поступление L-аргинина в эритроцит сопровождается ингибированием притока АДМА и СДМА [72]. Переход L-аргинина в эритроцит приводит к активации как аргиназы, так и NOS с образованием NO. Аргиназа является регулятором активности NOS, которая, в свою очередь, способна переносить электроны с NADH на кислород с образованием супероксидного анион-радикала. NO, вступая в реакцию с супероксидом, образует пероксинитрит [73]. Таким механизмом устанавливается саморегулирующийся процесс баланса между синтезом NO и L-аргинина и его ингибированием.

Гиперпродукция NO, вызванная различными факторами, запускает каскад реакций, приводящих к нарушению цитоскелета, фосфорилированию белков, их нитрозилированию, нарушению липидной асимметрии мембран, ее механических свойств с образованием кластеров с разрыхленной мембраной и с пониженной прочностью, выталкиванием слабого участка мембраны наружу и формированию микровезикул (см. рис. 2). NO и

ONOO<sup>-</sup>, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  способствуют формированию в мембране участков с различными биофизическими свойствами. Появление NO внутри эритроцита может вызывать образование эндосом внутри эритроцита. С одной стороны, это усиливает диссоциацию оксигемоглобина, а с другой – позволяет удалять белки и мембранно-связанные энзимы [74]. В толще мембраны на базе липидных рафтов (плотов) также происходит процесс везикуляции. Действие NO на головки гликолипидов ослабляет их связь с холестерином, способствуя большей подвижности и микровезикуляции последнего. Этот механизм приводит к удалению интегральных белков, липидов бислоя и образованию на внешней поверхности эритроцитов везикул, позволяющих «сбрасывать» гликолипиды и гликопротеины [74]. Внутри каждой везикулы обнаруживаются различные соединения, источником которых служат компоненты мембраны и цитозоля. Так, увеличение фракции мембранного гемоглобина под воздействием NO изменяет степень фосфорилирования мембранных белков (см. рис. 2), в частности белка полосы 3. Это приводит к ослаблению связи между мембраной и цитоскелетом, выпячиванию мембраны и освобождению части мембран в виде микровезикул [75, 76]. Очень важным элементом в модификации белковых структур, включая рецепторы, является образование нитрозотиолов [76, 77].

### **Значимые события при прохождении эритроцитом уровня микроциркуляции**

Одним из основных факторов, влияющих на активность биохимических процессов в эритроцитах, является содержание ионов кальция. При прохождении эритроцита через мелкие сосуды активируются механочувствительные каналы (явление механотрансдукции), которые обеспечивают поступление  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь эритроцита, активацию каналов Гардоса, что, в свою очередь, сопровождается выходом  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и воды (см. рис. 1) [45, 46, 78]. Уменьшение объема эритроцита за счет потери воды снижает деформируемость, но позволяет ему лучше проходить капилляры малого диаметра в системе микроциркуляции. Калиевые каналы, зависимые от кальция (100–200 каналов на один эритроцит), в физиологических условиях не активированы [79]. Концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  внутри эритроцита составляет около 20–50 нМ, но при экстремальных воздействиях достигает 150 нМ, что приводит к активации кальцийзависимых  $\text{K}^+$  каналов и проявлению эффекта Гардоса [45, 46]. Можно допустить, что такие экстремальные состояния возможны при нарушении прохождения сосудов малого диаметра, а также при активации процессов перекисного окисления липидов. Кро-

ме того, вхождение ионов  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь эритроцита сопровождается снижением электростатического потенциала [80] и выходом АТФ и воды [81]. Способ активации кальциевых каналов можно представить по двум основным вариантам: активация неселективного потенциалзависимого катионного канала [82] или MNDA-рецепторов [83]; активация каналов с помощью простагландина E2 [84].

Несмотря на разные данные об изменении формы и размеров эритроцита при прохождении микроциркуляции, общим моментом является то, что перестройки сопровождаются снижением трансмембранного потенциала [17, 83]. Вероятнее всего, это происходит с участием гликокаликса эндотелия, который также имеет отрицательный заряд [85, 86]. Количество диссоциированного кислорода и  $\text{CO}_2$  существенно зависит от времени пребывания эритроцита в капилляре. Аквапорины как интегральные белки способны циклично модифицироваться и активироваться на разных уровнях сосудистого русла. Аквапорин-1 переносит около 60 % углекислого газа [87, 88], а также отвечает за проведение NO из клетки и внутрь клетки; тот факт, что клеточная мембрана сама по себе представляет серьезное препятствие для диффузии NO, подчеркивает важность транспортной функции белка. В работах Y. Wang et al. подтверждена возможность регулируемой проницаемости для NO и  $\text{O}_2$  с помощью аквапорина-4 [90, 91]. Эритроциты имеют собственную eNOS, которая локализована в мембране и цитозоле. Подавление образования NO снижает деформируемость эритроцита [92].

Важным этапом в перестройке биохимизма и газообмена является процесс дезоксигенации гемоглобина (см. рис. 1). При диссоциации оксигемоглобина ионы  $\text{H}^+$  протонируют карбоксильные группы на внешней стороне мембраны эритроцита, что снижает плотность отрицательного заряда пропорционально уменьшению pH (на 0,4 ед.) от артериального конца капилляра к венозному [17]. По мере отдачи кислорода дезоксигемоглобин концентрируется сплошным слоем ближе к внешней мембране эритроцита, принимая на себя половину величины трансмембранного потенциала и ослабляя электрическое поле. По мнению Э.И. Насыбуллиной, усиление связывания Hb с мембраной через белок полосы 3 приводит к тому, что мембранные ферменты переходят в цитозоль и активируются [28].

Растворенный  $\text{CO}_2$  диффундирует по градиенту напряжений из тканей в кровь (см. рис. 1). В капиллярах некоторое количество двуокиси углерода остается в плазме в растворенном состоянии и играет важную роль в стимуляции центрально-

го дыхательного механизма. Большая часть  $\text{CO}_2$  поступает в эритроцит через аквапорин-1, где осуществляется его гидратация с образованием угольной кислоты, мгновенно диссоциирующей на протон и гидрокарбонат-ион:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ . В плазме эта реакция протекает очень медленно, а в эритроцитах в 10000–25000 раз быстрее благодаря эффектам карбоангидразы [93]. Накопление  $\text{HCO}_3^-$  в эритроцитах приводит к тому, что между его внутренней средой и плазмой крови создается диффузионный градиент. Одновременно с выходом из эритроцита каждого иона взамен в эритроцит поступает ион  $\text{Cl}^-$ . По мере диффузии  $\text{CO}_2$  в эритроците накапливаются протоны, увеличивается отдача  $\text{O}_2$  (эффект Бора) гемоглобином [94], однако это не приводит к существенным сдвигам pH вследствие достаточной буферной емкости гемоглобина (гемоглобин связывает два иона  $\text{H}^+$  каждые четыре освобожденные молекулы  $\text{O}_2$ ). В дальнейшем двуокись углерода может связываться также посредством присоединения к аминогруппам белкового компонента гемоглобина, реакция протекает без участия ферментов. При этом образуется остаток карбаминовой кислоты и высвобождается протон ( $\text{Hb-NH}_2 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{Hb-NHCOOH}^- + \text{H}^+$ ). В ходе образования карбаминовых комплексов снижается сродство гемоглобина к кислороду (эффект Холдена). Эффект сходен с действием низкого значения pH. На уровне легких при соединении гемоглобина с  $\text{O}_2$  оксигемоглобин десорбируется с мембраны, а электрическое поле восстанавливается.

Представляет интерес тот факт, что проницаемость для NO в разные фазы гемоглобина (состояния R-T) различаются: в условиях оксигенирования она составляет от 4400 до 5100 мкм/с, а в условиях деоксигенирования – более 64000 мкм/с.

### Взаимодействие между NO и гемоглобином

В физиологических условиях устанавливается равновесие между продукцией NO, пероксинитрита, насыщением гемоглобина кислородом, его мембранно-связанной формой и внутриэритроцитарным Hb-S-NO (см. рис. 1). Регуляция диссоциации оксигемоглобина может опосредоваться NO через диссоциацию Hb-S-NO, высвобождение NO и увеличение фракции мембранно-связанного гемоглобина. Эти изменения сопровождаются снижением сродства Hb к кислороду на уровне микрососудов большого круга кровообращения и увеличением сродства при прохождении крови по малому кругу [95, 96]. Дезоксигенация гемоглобина сопровождается диссоциацией Hb-S-NO и

выходом фактора регуляции кровотока – S-NO – из эритроцита [69] и соответствующим усилением кровообращения в данном сосудистом регионе.

Более сложные молекулярные перестройки можно наблюдать при взаимодействии NO и его метаболитов с внутренними структурами эритроцита: в плазмалемме модифицируются белок полосы 3, спектрин, в цитоплазме – актиновые филаменты, нейрофиламенты и тубулины, составляющие эндоскелет эритроцита. Триггером к реализации этих механизмов может быть увеличение концентрации NO в окружающей среде и в самом эритроците. Мишенями NO служат железосодержащие ферменты и белки, содержащие SH-группы и атомы кислорода, в последнем случае образуется пероксинитрит [97]. Как известно, SH-группы белков являются критическими центрами их регуляции [98]. Реакция цистеинов и их SH-групп возможна с АФК и активными формами азота, а также с кальцием [99]. Через модификацию SH-групп, наряду с фосфорилированием, обеспечивается проведение сигналов внутри клетки. Основными аминокислотами рецепторов, с которыми взаимодействует NO, являются цистеин и тирозин, последний может нитроваться либо нитрироваться [100]. Возможность преобразования NO в S-NO гемоглобином подтверждена во многих исследованиях [101, 102].

Кроме этого, важным этапом, с позиций рассматриваемого вопроса, является модификация SH-групп цистеина в результате образования динитрозольных комплексов железа (ДНКЖ), состоящих из иона железа ( $Fe^{2+}$ ) и двух молекул NO и обеспечивающих депонирование NO и регуляцию активности белков [103]. Вторым лигандом, связывающим железо в ДНКЖ, может служить остаток тирозина [104]. Следовательно, через образование ДНКЖ, может регулироваться активность белков-регуляторов, рецепторов, фосфолипидов, СК, липопротеинов.

Важным элементом в механизмах обмена газов является различные формы связи NO с гемоглобином. В опытах установлено, что при взаимодействии с дезокси-Hb осуществляется реакция, в результате которой последний окисляется в метHb, а ионы восстанавливаются до NO (см. рис. 1):  $Hb^{2+} + 2H^+ \rightarrow \text{метHb} + NO + H_2O$ . Образовавшийся NO образует стабильные соединения с Hb:  $Hb^{2+} + NO \rightarrow Hb^{2+}\text{-NO}$ .

Наличие редуктазных систем в эритроцитах предупреждает от чрезмерного образования метгемоглобина и токсического действия нитросоединений. В результате взаимодействия NO и его продуктов с гемоглобином протекают такие биохимические реакции, как NO-диоксигеназная,

изомеризация пероксинитрита в нитрат, денитрозилазная, восстановительное нитрозилирование, окисление нитрита, окислительное денитрозилирование. В результате гемоглобины могут образовывать разные комплексы с NO: гем  $[Fe(NO)]$  – нитрозил Hb; в комплексе с SH-группой –  $[Hb\text{-S-NO}]$  нитрозогемоглобин [101, 105]; Hb-ДНКЖ [106]. При повышении метаболических запросов клетки Hb-S-NO и плазменный альбумин NO становятся донорами NO, увеличивая кровоток в данной зоне [107].

Большинство белков мембраны (на примере эндотелиоцитов) и плазмалеммы (строительные белки, рецепторы, якорные белки) вступают во взаимодействие с NOS, изменяя свою структуру и активность. К примеру, iNOS взаимодействует через PDZ [108] сразу с несколькими белками [109]. Изменяя третичную и четвертичную структуру пептидов, NOS может способствовать снижению их связи с гликокаликсом, самой мембраной и якорными белками. Этот процесс способствует «слущиванию» с эритроцита различных соединений.

Кроме указанных вариантов, важным механизмом регуляции является процесс S-нитрозилирования белков при взаимодействии с NO (чаще нитрозилированию подвергается цистеиновые остатки белка). NO может нарушать взаимодействие гормонов с их рецепторами на мембране эритроцитов, что приводит к высвобождению БАВ. В первую очередь это касается белково-пептидных гормонов (инсулин, гормоны гипофиза и др.) и производных аминокислот (тиреоидные гормоны, катехоламины).

Эритроциты сами способны синтезировать NO с помощью eNOS. Продукты его реакций, такие как пероксинитрит, модифицируют тирозиновые остатки в рецепторах (например, инсулина), что, вероятно, и снижает связывание с гормоном. Конформационные изменения в белках (гемоглобине, рецепторах) также могут быть вызваны нитрозилированием. Кроме того, NO способствует диссоциации комплексов гормонов с белками-переносчиками (например, альбумином), увеличивая их свободную фракцию в плазме. Аналогичный механизм может высвобождать БАВ, связанные с СК, тем самым пополняя пул активных гормонов в крови.

Отдельного внимания заслуживает взаимодействие сигнальных путей NO и сероводорода [110]. Автор отмечает, что NO способен модулировать синтез  $H_2S$ , усиливая экспрессию ключевого фермента цистотионин- $\gamma$ -лиазы. В свою очередь,  $H_2S$  может стимулировать образование NO из нитритов, особенно в условиях ацидоза, а также способствовать образованию гибридных

молекул S-нитрозотиолов, что расширяет спектр их сигнальных эффектов. Ключевым физиологическим следствием этого взаимодействия является совместное влияние на окислительный стресс. H<sub>2</sub>S снижает окислительные повреждения, выступая как «ловушка» для супероксид-аниона и подавляя его продукцию. Более того, H<sub>2</sub>S напрямую взаимодействует с токсичным пероксинитритом, нейтрализуя его с образованием тионитритов (HSNO). Таким образом, пути NO и H<sub>2</sub>S не просто пересекаются, но и функционально синергичны, взаимно усиливая защитные свойства друг друга.

### Некоторые эффекты от действия пероксинитрита

Изменения под действием ONOO<sup>-</sup> структурных белков (полосы 3, к примеру) могут приводить к диссоциации связи рецептор–лиганд и увеличивать процесс экзоцитоза и диссоциацию лиганд-рецепторных комплексов. Кроме того, ONOO<sup>-</sup> способен к окислению поверхностных тиоловых групп [111], фосфорилированию и дефосфорилированию тирозина, активации тирозинкиназ и ингибированию фосфатаз [112]. Так, в высоких концентрациях ONOO<sup>-</sup> вызывает модификацию ионных каналов, активирует совместный транспорт ионов калия и хлора [113] и блокирует кальциевый ток в цитозоль вследствие нитрозилирования Ca<sup>2+</sup>-каналов [114].

Окисление гемоглобина под действием ONOO<sup>-</sup> увеличивает связывание его с ионным каналом белка полосы 3, высвобождение ферментов гликолиза из мембраны и усиление утилизации глюкозы [115]. Кроме того, ONOO<sup>-</sup> уменьшает рН внутри эритроцитов одновременно с активацией карбоангидразы, что повышает жесткость мембраны эритроцитов и снижает их деформируемость. Однако по мере насыщения гемоглобина кислородом происходит изомеризация ONOO<sup>-</sup> в нитрат. Параллельно этому следует ожидать улучшения механических свойств эритроцитов, что важно при прохождении микроциркуляторного русла и после него.

Появление пероксинитрита в качестве нового игрока в метаболизме NO может существенным образом влиять на активность белков, включая матричные белки и рецепторы. Можно утверждать, что ONOO<sup>-</sup> действует не только внутри эритроцита, но и на внешней стороне его мембраны, оказывая сигнальное или токсическое действие одновременно на эндотелий. Пероксинитрит наряду с NO рассматривается как регулятор сродства гемоглобина к кислороду. Установлено, что увеличение концентрации ONOO<sup>-</sup> снижает P50, сдвигая кривую диссоциации оксигемоглобина

влево [116–119]. Предполагается общий механизм регуляции транспорта веществ с участием NO и его соединений:

1. Активация синтеза: в микроциркуляторном русле активация механорецепторов эндотелия усиливает выработку NO и ONOO<sup>-</sup> через eNOS и iNOS.

2. Физиологическая роль ONOO<sup>-</sup>: в норме синтезируется определенное количество ONOO<sup>-</sup>, который обладает как окислительными, так и сигнальными свойствами.

3. Модификация белков: NO и ONOO<sup>-</sup> вызывают нитрозилирование, нитрование и окисление аминокислотных остатков (тирозина, серина, SH-групп).

4. Изменение поверхности эритроцита: эти процессы приводят к конформационным изменениям белков и гликокаликса, что нарушает рецепторные связи с БАВ и снижает Z-потенциал СК.

5. Высвобождение веществ: снижение Z-потенциала усиливает прилегание мембраны эритроцита к эндотелию, сокращая расстояние для диффузии газов, способствуя «десквамации» – высвобождению БАВ, липидов и других частиц в плазму, эндотелий или межклеточное пространство, пополняя пул БАВ.

6. Внутриклеточные изменения: проникновение и синтез ONOO<sup>-</sup> в эритроците запускает модификации (нитрование, окисление) внутриклеточных белков цитоскелета (спектрин, анкирин, белок полосы 3).

### Заключение

Транспорт эритроцитами O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NO и БАВ подчинен в первую очередь потребностям в них органов и тканей. Интенсивность метаболизма является определяющим фактором перестройки системы кровообращения и доставки кислорода. Одним из главных элементов регуляции этой системы служат газотрансмиттер NO и его производные. Эти активные соединения обеспечивают конформационные изменения структуры цитоскелета эритроцита, функциональную активность ферментов, рецепторов, ионную проницаемость и состав мембраны, модификацию гемоглобина и проявление его многофункциональных свойств по обмену газов и перестройке мембраны. Имеющиеся сведения о роли NO, SNO, пероксинитрита, аквапоринов, трансмембранных белков позволяют по-новому взглянуть на транспорт газов, процесс оксигенации и дезоксигенации гемоглобина и его сопряжение с регуляцией кровообращения. Следует заметить, что для транспорта и доставки конкретного соединения описанные механизмы могут проявляться в различной степени.

Их изучение позволит использовать эритроциты для целенаправленного транспорта к клеткам-мишеням различных соединений.

Исследование эритроцитарных каналов открывает перспективы к пониманию генетических нарушений в их работе (каналопатий), а также имеет огромное значение для культивирования полноценных эритроцитов в биореакторах для нужд гематологии. Малоизученным явлением остаются так называемые «псевдопотенциалы действия», их электрофизиологические эффекты и значение в регуляции функции эритроцита. Уникальная способность эритроцитов транспортировать различные молекулы открывают перспективу ранней диагностики различных заболеваний.

### Список литературы / References

1. Svetina S. Red blood cell shape and deformability in the context of the functional evolution of its membrane structure. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2012;17(2):171–181. doi: 10.2478/s11658-012-0001-z
2. Fowler V.M. The human erythrocyte plasma membrane: a Rosetta Stone for decoding membrane-cytoskeleton structure. *Curr. Top Membr.* 2013;72:39–88. doi: 10.1016/B978-0-12-417027-8.00002-7
3. Nigra A.D., Casale C.H., Santander V.S. Human erythrocytes: cytoskeleton and its origin. *Cell Mol. Life Sci.* 2020;77(9):1681–1694. doi: 10.1007/s00018-019-03346-4
4. Тихомирова И.А. Реология крови и микроциркуляция. *Успехи физиол. наук.* 2023; 54(1):3–25. doi: 10.31857/S0301179823010071
5. Tikhomirova I.A. Rheology of blood and microcirculation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences.* 2023; 54(1):3–25. doi:10.31857/S0301179823010071 [In Russian]. doi: 10.31857/S0301179823010071
6. Оловникова Н.И., Николаева Т.Л. Антигены эритроцитов человека. *Гематол. и трансфузиол.* 2001;46(5):37–45.
7. Olovnikova N.I., Nikolaeva T.L. Antigens of human erythrocytes. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfusiology.* 2001;46(5):37–45. [In Russian].
8. van Gelder J.M., Nair C.H., Dhall D.P. Erythrocyte aggregation and erythrocyte deformability modify the permeability of erythrocyte enriched fibrin network. *Thromb. Res.* 1996;82(1):33–42. doi: 10.1016/0049-3848(96)00048-5
9. Biagiotti S., Perla E., Magnani M. Corrigen-dum: Drug transport by red blood cells. *Front. Physiol.* 2024;15:1454770. doi: 10.3389/fphys.2024.1454770
10. Ellsworth M.L., Forrester T., Ellis C.G., Dietrich H.H. The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Am. J. Physiol.* 1995;269(6, Pt. 2):H2155–H2161. doi: 10.1152/ajpheart.1995.269.6.H2155
11. Соколова Е.М. Кинетические закономерности и физико-химические механизмы взаимодействия биядерных тетранитрозильных комплексов железа – доноров оксида азота с эритроцитами: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2016.
12. Sokolova E. M. Kinetic patterns and physico-chemical mechanisms of interaction of binuclear tetranitrosyl iron complexes - donors of nitric oxide with erythrocytes. Abstract of thesis ... cand. biol. sci. Moscow, 2016. [In Russian].
13. Gajecki D., Gawryś J., Szahidewicz-Krupka E., Doroszko A. Role of erythrocytes in nitric oxide metabolism and paracrine regulation of endothelial function. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):943. doi: 10.3390/antiox11050943
14. Ivanova L., Bernhardt R., Bernhardt I. Nongenomic effect of aldosterone on ion transport pathways of red blood cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2008;22(1–4):269–278. doi: 10.1159/000149805
15. Гарипова М.И., Усманов, Р.Р., Веселов С.Ю., Зинатуллина Л.Р., Шигапова А.И., Новоселов Е.И. Закономерности транспорта гидрофильных гормонов в крови человека. *Вестн. Башк. ун-та.* 2013;18(4):1062–1064.
16. Garipova M.I., Usmanova R.R., Veselov S.Yu., Zinatullina L.R., Shigapova A.I., Novoselov E.I. Patterns of transport of hydrophilic hormones in human blood. *Vestnik Bashkirskogo universiteta = Bulletin of the Bashkir University.* 2013;18(4): 1062–1064. [In Russian].
17. Гарипова М.И., Дацко О.И., Гималетдинова Г.С. Соотношение эритроцитарного и сывороточного транспорта кортизола в крови здоровых доноров и больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Докл. Башкир. ун-та.* 2016;4:687–691.
18. Garipova M.I., Datsko O.I., Gimaletdinova G.S. Ratio of erythrocyte and serum cortisol transport in the blood of healthy donors and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Doklady Bashkirskogo universiteta = Reports of Bashkir University.* 2016;4:687–691. [In Russian].
19. Vona R., Gambardella L., Ortona E., Santulli M., Malorni W., Carè A., Pietraforte D., Straface E. Functional estrogen receptors of red blood cells. do they influence intracellular signaling? *Cell Physiol. Biochem.* 2019;53(1):186–199. doi: 10.33594/000000129
20. Nguyen P.H.D., Jayasinghe M.K., Le A.H., Peng B., Le M.T.N. Advances in drug delivery systems based on red blood cells and their membrane-derived nanoparticles. *ACS Nano.* 2023;17(6):5187–5210. doi: 10.1021/acsnano.2c11965
21. Zhang X., Lin Y., Xin J., Zhang Y., Yang K., Luo Y., Wang B. Red blood cells in biology and translational medicine: natural vehicle inspires new biomedical applications. *Theranostics.* 2024;14(1):220–248. doi: 10.7150/thno.87425
22. Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А., Гудкова О.Е.,

- Черныш А.М. Структура и функция эритроцита в норме и при критических состояниях. *Общ. реаниматол.* 2012;8(1):52. doi: 10.15360/1813-9779-2012-1-52
- Moroz V.V., Golubev A.M., Afanasyev A.V., Kuzovlev A.N., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Chernysh A.M. The structure and function of erythrocytes in normal and critical conditions. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2012;8(1):52. [In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2012-1-52
18. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. 416 с.
- Vorobyov A.I. Guide to hematology. Vol. 3. Moscow: Newdiamed, 2005. 416 p. [In Russian].
19. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Лекция 3. Метаболические особенности эритроцитов. *Успехи соврем. естествозн.* 2015;(2):331–332.
- Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. Lecture 3. Metabolic features of erythrocytes. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences.* 2015;(2):331–332. [In Russian].
20. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. М.: МИА, 2004. 173 с.
- Pogorelov V.M., Kozinets G.I., Kovaleva L.G. Laboratory and clinical diagnosis of anemia. Moscow: MIA, 2004. 173 p. [In Russian].
21. Бигдай Е.В., Вихров С.П., Гривенная Н.В. Биомеханика, информация и регулирование в живых системах. Ред. С.П. Вихрова, В.О. Самойлова. М.: Горячая линия-Телеком, 2008. 456 с.
- Bigdai E.V., Vikhrov S.P., Grivennaya N.V. Biomechanics, information and regulation in living systems. Ed. S.P. Vikhrova, V.O. Samoilova. Moscow: Goryachaya liniya-Telecom, 2008. 456 p. [In Russian].
22. Бигдай Е.В., Самойлов В.О. Хемосенсорные и механосенсорные функции обонятельных жгутиков. *Биофизика.* 2018;63:1146–1153. doi: 10.1134/S0006302918060133
- Bigdai E.V., Samoilov V.O. Chemosensory and mechanosensory functions of olfactory flagella. *Biofizika = Biophysics.* 2018;63:1146–1153. [In Russian]. doi: 10.1134/S0006302918060133
23. Кленова Н.А. Структура, метаболизм и функциональная активность эритроцитов человека в норме и патологии. Самара: Изд-во Самар. ун-та, 2009. 114 с.
- Klenova N.A. The structure, metabolism and functional activity of human erythrocytes in norm and pathology. Samara, 2009. 114 p. [In Russian].
24. Воробьев Р.И., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В., Кореновский К.В. Роль кавеол и кавеолинов в норме и патологии. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2008;7(8):105–111.
- Vorobyov R.I., Schumacher G.I., Khoreva M.A., Osipova I.V., Korenovsky K.V. The role of caveols and
- caveolins in norm and pathology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(8):105–111. [In Russian].
25. Barvitenko N.N., Adragna N.C., Weber R.E. Erythrocyte signal transduction pathways, their oxygenation dependence and functional significance. *Cell Physiol. Biochem.* 2005;15(1–4):1–18. doi: 10.1159/000083634
26. Asaro R.J., Zhu Q. Vital erythrocyte phenomena: what can theory, modeling, and simulation offer? *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2020;19(5):1361–1388. doi: 10.1007/s10237-020-01302-x
27. Боронихина Т.В., Ломановская Т.А., Яцковский А.Н. Плазмолемма эритроцитов и ее изменения в течение жизни клеток. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2021;10(2):62–72. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-62-72
- Boronikhina T.V., Lomanovskaya T.A., Yatskovskii A.N. Erythrocyte plasmalemma and its changes during the cell lifespan. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021;10(2):62–72. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-62-72
28. Насыбуллина Э.И. Действие метаболитов оксида азота и карбонильных соединений на гемоглобин: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2017.
- Nasybullina E.I. The effect of nitric oxide metabolites and carbonyl compounds on hemoglobin. Abstract of thesis ... cand. biol. sci. Moscow, 2017. [In Russian].
29. Новодержкина Ю.К., Шишканова З.Г., Козинец Т.Н. Конфигурация и поверхность клеток крови в норме и патологии. М.: Триада-фарм, 2004. 152 с.
- Novoderzhkina Yu.K., Shishkanova Z.G., Kozinets T.N. Configuration and surface of blood cells in norm and pathology. Moscow: Triada-farm, 2004. 152 p. [In Russian].
30. Харакоз Д.П. О возможной физиологической роли фазового перехода «жидкое–твердое» в биологических мембранах. *Успехи биол. химии.* 2001;41:333–364.
- Kharakoz D.P. On the possible physiological role of the liquid-solid phase transition in biological membranes. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Biochemistry (Moscow).* 2001;41:333–364. [In Russian].
31. Agre P. Aquaporin water channels (Nobel Lecture). *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2004;43(33):4278–4290. doi: 10.1002/anie.200460804
32. Endeward V., Musa-Aziz R., Cooper G.J., Chen L.M., Pelletier M.F., Virkki L.V., Supuran C.T., King L.S., Boron W.F., Gros G. Evidence that aquaporin 1 is a major pathway for CO<sub>2</sub> transport across the human erythrocyte membrane. *FASEB J.* 2006;20(12):1974–1981. doi: 10.1096/fj.04-3300com.
33. Yang J., Mani S.A., Donaher J.L., Ramaswamy S., Itzykson R.A., Come C., Savagner P., Gitelman I., Richardson A., Weinberg R.A. Twist, a

master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell*. 2004;117(7):927–939. doi: 10.1016/j.cell.2004.06.006

34. Kirscht A., Kaptan S.S., Bienert G.P., Chaudmont F., Nissen P., de Groot B.L., Kjellbom P., Gourdon P., Johanson U. Crystal structure of an ammonia-permeable aquaporin. *PLoS Biol*. 2016;14(3):e1002411. doi: 10.1371/journal.pbio.1002411

35. Ma T., Yang B., Verkman A.S. Cloning of a novel water and urea-permeable aquaporin from mouse expressed strongly in colon, placenta, liver, and heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1997;240(2):324–328. doi: 10.1006/bbrc.1997.7664

36. Uehlein N., Lovisollo C., Siefritz F., Kaldenhoff R. The tobacco aquaporin NtAQP1 is a membrane CO<sub>2</sub> pore with physiological functions. *Nature*. 2003;425(42):734–737. doi: 10.1038/nature02027.

37. Tyerman S.D., McGaughey S.A., Qiu J., Yool A.J., Byrt C.S. Adaptable and multifunctional ion-conducting aquaporins. *Annu. Rev. Plant Biol*. 2021;72:703–736. doi: 10.1146/annurev-arplant-081720-013608

38. Бондарь О.В., Сайфуллина Д.В., Мавлютова И.И., Абдуллин Т.И. Мониторинг зета-потенциала клеток человека при снижении их жизнеспособности и взаимодействии с полимерами. *Acta Naturae*. 2012;1:880–883.

Bondar O.V., Saifullina D.V., Mavlyutova I.I., Abdullin T.I. Monitoring of the zeta potential of human cells with reduced viability and interaction with polymers. *Acta Naturae*. 2012;1:880–883. [In Russian].

39. Cook G.M. Cell surface carbohydrates: molecules in search of a function? *J. Cell Sci. Suppl*. 1986;4:45–70. doi: 10.1242/jcs.1986.supplement\_4.4

40. Hughes M.P., Fry C.H., Labeed F.H. Cytoplasmic anion/cation imbalances applied across the membrane capacitance may form a significant component of the resting membrane potential of red blood cells. *Sci. Rep*. 2022 2;12(1):15005. doi: 10.1038/s41598-022-19316-z

41. Молотковский Р.Ю., Галимзянов Т.Р., Ермаков Ю.А. Влияние ионной силы на адсорбцию полипептидов на липидных мембранах. Теоретический анализ. *Биол. мембраны*. 2021;(3):176–186. doi: 10.31857/S0233475521030051

Molotkovsky R.Yu., Galimzyanov T.R., Ermakov Yu.A. The effect of ionic strength on the adsorption of polypeptides on lipid membranes. Theoretical analysis. *Biologicheskie membrany = Biological Membranes*. 2021;(3):176–186. doi: 10.31857/S02334755210300511 [In Russian].

42. Ermakov Yu.A., Asadchikov V.E., Roshchin B.S., Volkov Yu.O., Khomich D.A., Nesterenko A.M., Tikhonov A.M. Comprehensive study of the LE–LC phase transition in DMPS monolayers: Surface pressure, Volta potential, X-ray reflectivity and MD modeling. *Langmuir*. 2019;35:12326–12338. doi: 10.1021/acs.langmuir.9b0145

43. Сторожок С.А., Санников А.Г., Белкин А.В. Зависимость стабильности деформабельности мембран эритроцитов от межмолекулярных взаимодействий белков цитоскелета. *Вестн. ТГУ*. 2009;(3):3–10.

Storozhok S.A., Sannikov A.G., Belkin A.V. Dependence of stability of erythrocyte membrane deformability on intermolecular interactions of cytoskeleton proteins. *Vestnik TGU = Bulletin of TSU*. 2009;(3):3–10. [In Russian].

44. Liu X., Zhang Y., Wang Y., Yang M., Hong F., Yang S. Protein phosphorylation in cancer: role of nitric oxide signaling pathway. *Biomolecules*. 2021;11(7):1009. doi: 10.3390/biom11071009

45. Petkova-Kirova P., Murciano N., Iacono G., Jansen J., Simionato G., Qiao M., van der Zwaan C., Rotordam M.G., John T., Hertz L., Hoogendijk A.J., Becker N., Wagner C., von Lindern M., Egee S., van den Akker E., Kaestner L. The gárdos channel and piezo1 revisited: comparison between reticulocytes and mature red blood cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(3):1416. doi: 10.3390/ijms25031416

46. Jansen J., Qiao M., Hertz L., Wang X., Fermo E., Zaninoni A., Colombatti R., Bernhardt I., Bianchi P., Kaestner L. Mechanistic ion channel interactions in red cells of patients with Gárdos channelopathy. *Blood Adv*. 2021;5(17):3303–3308. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003823

47. Chen M., Leng Y., He C., Li X., Zhao L., Qu Y., Wu Y. Red blood cells: a potential delivery system. *J. Nanobiotechnol*. 2023;21(1):288. doi: 10.1186/s12951-023-02060-5

48. Hinderling P.H., Schmidlin O., Seydel J.K. Quantitative relationships between structure and pharmacokinetics of beta-adrenoceptor blocking agents in man. *J. Pharmacokinetic Biopharm*. 1984;12(3):263–287. doi: 10.1007/BF01061721

49. Lin J.H., Lin T.H., Cheng H. Uptake and stereoselective binding of the enantiomers of MK-927, a potent carbonic anhydrase inhibitor, by human erythrocytes in vitro. *Pharm. Res*. 1992;9(3):339–344. doi: 10.1023/a:1015886717974

50. Reichel C., von Falkenhausen M., Brockmeier D., Dengler H.J. Characterization of cyclosporine A uptake in human erythrocytes. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1994;46(5):417–419. doi: 10.1007/BF00191903

51. Maren T.H. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol. Rev*. 1967;47:595–781. doi: 10.1152/physrev.1967.47.4.595

52. Lee M.G., Lui C.Y., Chiou W.L. Pharmacokinetics of drugs in blood. V: Aberrant blood and plasma concentration profiles of methotrexate during intravenous infusion. *Biopharm. Drug. Dispos*. 1986;7(5):487–494. doi: 10.1002/bdd.2510070509

53. Chang H.W., Yoon E.J., Lee M.G., and Kim N.D. Pharmacokinetics of drugs in blood VI: Unusual distribution and storage effect of bumetanide. *Seoul. Univ. J. Pharm. Sci*. 1988;13:1–7.

54. Shin W.G., Lee M.G., Lee M.H., Kim N.D. Pharmacokinetics of drugs in blood. VII: Unusual distribution and blood storage effect of vancomycin. *Biopharm. Drug Dispos.* 1992;13(4):305–310. doi: 10.1002/bdd.2510130409
55. Tissot J.D., Canellini G., Rubin O., Angelillo-Scherrer A., Delobel J, Prudent M., Lion N. Blood microvesicles: From proteomics to physiology. *Transl. Proteom.* 2013;1:38–52. doi: 10.1016/j.trprot.2013.04.004
56. Burnier L., Fontana P., Kwak B.R., Angelillo-Scherrer A. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine. *Thromb. Haemost.* 2009;101(3):439–451.
57. Salzer U., Zhu R., Luten M., Isobe H., Pastushenko V., Perkmann T., Hinterdorfer P., Bosman G.J. Vesicles generated during storage of red cells are rich in the lipid raft marker stomatin. *Transfusion.* 2008;48(3):451–462. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01549.x
58. Leonard C., Conrard L., Guthmann M., Pollet H., Carquin M., Vermeylen C., Gailly P., van der Smissen P., Mingeot-Leclercq M.P., Tyteca D. Contribution of plasma membrane lipid domains to red blood cell (re)shaping. *Sci. Rep.* 2017;7(1):4264. doi: 10.1038/s41598-017-04388-z
59. Zhu Q., Salehyar S., Cabrales P., Asaro R.J. Prospects for human erythrocyte skeleton-bilayer dissociation during splenic flow. *Biophys. J.* 2017 Aug 22;113(4):900–912. doi: 10.1016/j.bpj.2017.05.052
60. Loyer X., Vion A.C., Tedgui A., Boulanger C.M. Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases. *Circ. Res.* 2014;114(2):345–353. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300858
61. Lovren F., Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. *Clin. Chem.* 2013;59(8):1166–1174. doi: 10.1373/clinchem.2012.199711
62. Antwi-Baffour S., Nyarkoah A.W., Kyeremeh R., Abdulai S.M. Plasma membrane-derived vesicles in sickle cell disease: a possible indicator of the continuous endothelial stimulation and/or injury to blood cells. *Amer. J. Biomed. Life Sci.* 2013;1(4):99–102. doi: 10.11648/j.ajbls.20130104.14
63. Antwi-Baffour S., Bofo A.O., Kyeremeh R., Mahmood S.A. Plasma membrane-derived vesicles (PMVs) in G6PD deficient patients. *SOJ Immunol.* 2013;1(1):4. doi: 10.15226/soji.2013.00105
64. Мокрушников П.В., Панин Л.Е., Панин В.Е. Структурные переходы в мембранах эритроцитов (экспериментальные и теоретические модели). Новосибирск: НГАСУ, 2019. 284 с.
- Mokrushnikov P.V., Panin L.E., Panin V.E. Structural transitions in erythrocyte membranes (experimental and theoretical models). Novosibirsk, 2019. 284 p. [In Russian]
65. Бондарь О.П. Структурные особенности мембран эритроцитов с различным содержанием холестерина в норме и при развитии атеросклероза: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Киев, 1984.
- Bondar O.P. Structural features of erythrocyte membranes with different cholesterol content under normal conditions and during the development of atherosclerosis: abstract of thesis ... cand. biol. sci. Kiev, 2017. [In Russian].
66. Thorn C.R., Clulow A.J., Boyd B.J., Prestidge C.A., Thomas N. Bacterial lipase triggers the release of antibiotics from digestible liquid crystal nanoparticles. *J. Control. Release.* 2020;319:168–182. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.12.037
67. Zhao Y., Wang X., Noviana M., Hou M. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2018;50(7):621–634. doi: 10.1093/abbs/gmy055
68. Price N.C. Fundamentals of enzymology: the cell and molecular biology of catalytic proteins. Oxford: Oxford University Press, 1999. 478 p.
69. Premont R.T., Reynolds J.D., Zhang R., Stampler J.S. Role of nitric oxide carried by hemoglobin in cardiovascular physiology: Developments on a three-gas respiratory cycle. *Circ. Res.* 2020;126(1):129–158. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315626
70. Cortese-Krott M.M., Kelm M. Endothelial nitric oxide synthase in red blood cells: key to a new erythrocyte function? *Redox Biol.* 2014;2:251–258. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.027
71. Lima B., Forrester M.T., Hess D.T., Stampler J.S. S-nitrosylation in cardiovascular signaling. *Circ. Res.* 2010;106(4):633–646. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.207381
72. Strobel J., Mieth M., Endress B., Auge D., König J., Fromm M.F., Maas R. Interaction of the cardiovascular risk marker asymmetric dimethylarginine (ADMA) with the human cationic amino acid transporter 1 (CAT1). *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012;53(3):392–400. doi: 10.1016/j.yjmcc.2012.06.002
73. Roe N.D., Ren J. Nitric oxide synthase uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases. *Vascul. Pharmacol.* 2012;57(5–6):168–172. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.004
74. Евстигнеев М.П., Завьялова О.С., Савченко Е.В. Биофизика мембран. Севастополь: СевГУ, 2024. 58 с.
- Evstigneeva M.P., Zavyalova O.S., Savchenko E.V. Biophysics of membranes. Sevastopol, 2024. 58 p.
75. Blanc L., Vidal M. Reticulocyte membrane remodeling: contribution of the exosome pathway. *Curr. Opin. Hematol.* 2010;17(3):177–183. doi: 10.1097/МОН.0b013e328337b4e3
76. Ciana A., Achilli C., Gaur A., Minetti G. Membrane remodelling and vesicle formation during ageing of human red blood cells. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;42:1127–1138. doi: 10.1159/000478768
77. Ciana A., Achilli C., Minetti G. Spectrin and other membrane-skeletal components in human red

blood cells of different age. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;42:1139–1152. doi: 10.1159/000478769

78. Diederich L., Suvorava T., Sansone R., Keller T.C.S. 4th, Barbarino F., Sutton T.R., Kramer C.M., Lückstädt W., Isakson B.E., Gohlke H., Feelisch M., Kelm M., Cortese-Krott M.M. On the effects of reactive oxygen species and nitric oxide on red blood cell deformability. *Front. Physiol.* 2018;9:332. doi: 10.3389/fphys.2018.00332

79. Danielczok J.G., Terriac E., Hertz L., Petkova-Kirova P., Lautenschläger F., Laschke M.W., Kaestner L. Red blood cell passage of small capillaries is associated with transient Ca<sup>2+</sup>-mediated adaptations. *Front. Physiol.* 2017;8:979. doi: 10.3389/fphys.2017.00979

80. Hoffman J.F., Joiner W., Nehrke K., Potapova O., Foye K., Wickrema A. The hSK4 (KCNN4) isoform is the Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel (Gardos channel) in human red blood cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100(12):7366–7371. doi: 10.1073/pnas.1232342100

81. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 202 с.

Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A. Physiology and pathophysiology of the erythrocyte. Tomsk, 2004. 202 p. [In Russian].

82. Максина А.Г., Тихомиров А.Н., Дайняк Б.А. Изменение структурного состояния мембран эритроцитов при дегидратации. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1996;122:402–404.

Maksina A.G., Tikhomirov A.N., Dainyak B.A. Structural changes in the erythrocyte plasma membrane in dehydration. *Bull. Exp. Biol. Med.* 1996;122:1001–1003.

83. Foller M., Huber S.M., Lang F. Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB Life.* 2008;60:661–668. doi: 10.1002/iub.106

84. Makhro A., Hänggi P., Goede J.S., Wang J., Brüggemann A., Gassmann M., Schmutge M., Kaestner L., Speer O., Bogdanova A. N-methyl-D-aspartate receptors in human erythroid precursor cells and in circulating red blood cells contribute to the intracellular calcium regulation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013;305(11):C1123–C1138. doi: 10.1152/ajpcell.00031.2013

85. Kaestner L., Egee S. Commentary: voltage gating of mechanosensitive PIEZO channels. *Front. Physiol.* 2018;9:1565. doi: 10.3389/fphys.2018.01565

86. Egee S., Kaestner L. The transient receptor potential vanilloid type 2 (TRPV2) channel – A new drugable Ca<sup>2+</sup> pathway in red cells, implications for red cell ion homeostasis. *Front. Physiol.* 2021;12:677573. doi: 10.3389/fphys.2021.677573

87. Schött U., Solomon C., Fries D., Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2016;24:48. doi: 10.1186/s13049-016-0239-y

88. Verkman A.S., Ruiz-Ederra J., Levin M.H. Functions of aquaporins in the eye. *Prog. Retin. Eye Res.* 2008;27(4):420–433. doi: 10.1016/j.preteyeres.2008.04.001

89. Yang B., Verbavatz J.M., Song Y., Vetrivel L., Manley G., Kao W.M., Ma T., Verkman A.S. Skeletal muscle function and water permeability in aquaporin-4 deficient mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000;278(6):C1108–C1115. doi: 10.1152/ajpcell.2000.278.6.C1108

90. Herrera M., Hong N.J., Garvin J.L. Aquaporin-1 transports NO across cell membranes. *Hypertension.* 2006;48(1):157–164. doi: 10.1161/01.HYP.0000223652.29338.77

91. Wang Y., Tajkhorshid E. Molecular mechanisms of conduction and selectivity in aquaporin water channels. *J. Nutr.* 2007;137(6, Suppl. 1):1509S–1515S. doi: 10.1093/jn/137.6.1509S

92. Wang Y., Tajkhorshid E. Nitric oxide conduction by the brain aquaporin AQP4. *Proteins.* 2010;78(3):661–670. doi: 10.1002/prot.22595

93. Kleinbongard P., Schulz R., Rassaf T., Lauer T., Dejam A., Jax T., Kumara I., Gharini P., Kabanova S., Ozüyan B., Schnürch H.G., Gödecke A., Weber A.A., Robenek M., Robenek H., Bloch W., Rösen P., Kelm M. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. *Blood.* 2006;107(7):2943–2951. doi: 10.1182/blood-2005-10-3992

94. Al-Samir S., Papadopoulos S., Scheibe R.J., Meißner J.D., Cartron J.P., Sly W.S., Alper S.L., Gros G., Endeward V. Activity and distribution of intracellular carbonic anhydrase II and their effects on the transport activity of anion exchanger AE1/SLC4A1. *J. Physiol.* 2013;591(20):4963–4982. doi: 10.1113/jphysiol.2013.251181

95. Rifkind J.M., Nagababu E. Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging. *Antioxid. Redox Signal.* 2013;18(17) 2274–2283. doi: 10.1089/ars.2012.4867

96. Patel R.P., Hogg N., Spencer N.Y., Kalyanaraman B., Matalon S., Darley-Usmar V.M. Biochemical characterization of human S-nitrosohemoglobin. Effects on oxygen binding and transnitrosation. *J. Biol. Chem.* 1999;274(22):15487–15492. doi: 10.1074/jbc.274.22.15487

97. Rifkind J.M., Nagababu E., Cao Z., Barbiro-Michaely E., Mayevsky A. Nitrite-induced improved blood circulation associated with an increase in a pool of RBC-NO with no bioactivity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2009;645:27–34. doi: 10.1007/978-0-387-85998-9\_5

98. Beckman J.S., Chen J., Crow J.P., Ye Y.Z. Reactions of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite with superoxide dismutase in neurodegeneration. *Prog. Brain Res.* 1994;103:371–380. doi: 10.1016/s0079-6123(08)61151-6

99. Gupta V., Carroll K.S. Sulfenic acid chemistry, detection and cellular lifetime. *Biochim. Bio-*

- phys. Acta.* 2014;1840(2):847–875. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.05.040
100. Novikova N.N., Kovalchuk M.V., Yurieva E.A., Konovalov O.V., Stepina N.D., Rogachev A.V., Yalovega G.E., Kosmachevskaya O.V., Topunov A.F., Yakunin S.N. The enhancement of metal-binding properties in hemoglobin: The role of mild damaging factors. *J. Phys. Chem. B.* 2019;123(40):8370–8377. doi: 10.1021/acs.jpbc.9b06571
101. Bradley S.A., Steinert J.R. Nitric oxide-mediated posttranslational modifications: Impacts at the synapse. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016;2016:5681036. doi: 10.1155/2016/5681036
102. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J., Stamler J.S. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control. *Nature.* 1996;380(12):221–226. doi: 10.1038/380221a0
103. Stamler J.S., Jia L., Eu J.P., McMahon T.J., Demchenko I.T., Bonaventura J., Gernert K., Piantadosi C.A. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science.* 1997;276(26):2034–2037. doi: 10.1126/science.276.5321.2034
104. Ванин А.Ф. Влияние экзогенного и эндогенного оксида азота на организм человека и животных. *Пульмонология.* 2024;34(3):311–325. doi: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325
- Vanin A.F. The influence of exogenous and endogenous nitric oxide on the human and animal body. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2024;34(3):311–325. [In Russian]. doi:10.18093/0869-0189-2024-34-3-311-325
105. Космачевская О.В., Насыбуллина Э.И., Шумаев К.Б., Новикова Н.Н., Топунов А.Ф. Влияние комплексов железа с оксидом азота на реакционную способность цистеинов гемоглобина *Прикл. биохимия и микробиол.* 2020;56(5):436–445. doi: 10.31857/S0555109920050098
- Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., Shumaev K.B., Novikova N.N., Topunov A.F. The influence of iron-nitric oxide complexes on the reactivity of hemoglobin cysteines. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya = Applied Biochemistry and Microbiology.* 2020;56(5):436–445. [In Russian]. doi: 10.31857/S0555109920050098
106. Doctor A., Platt R., Sheram M.L., Eischeid A., McMahon T., Maxey T., Doherty J., Axelrod M., Kline J., Gurka M., Gow A., Gaston B. Hemoglobin conformation couples erythrocyte S-nitrosothiol content to O<sub>2</sub> gradients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102(16):5709–5714. doi: 10.1073/pnas.0407490102
107. Shumaev K.B., Kosmachevskaya O.V., Timoshin A.A., Vanin A.F., Topunov A.F. Dinitrosyl iron complexes bind with hemoglobin as markers of oxidative stress. *Methods Enzymol.* 2008;436:445–461. doi: 10.1016/S0076-6879(08)36025-X
108. Stamler J.S. S-nitrosothiols in the blood: roles, amounts, and methods of analysis. *Circ. Res.* 2004 Mar 5;94(4):414–417. doi: 10.1161/01.RES.0000122071.55721.BC
109. Manivet P., Mouillet-Richard S., Callebort J., Nebigil C.G., Maroteaux L., Hosoda S., Kellermann O., Launay J.M. PDZ-dependent activation of nitric-oxide synthases by the serotonin 2B receptor. *J. Biol. Chem.* 2000;275(13):9324–9331. doi: 10.1074/jbc.275.13.9324
110. Зинчук В.В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиссер сероводород. *Успехи физиол. наук.* 2021;52(3): 41–55. doi: 10.31857/S0301179821030085
- Zinchuk V.V. Oxygen transport function of blood and the gas transmitter hydrogen sulfide. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences* 2021;52(3): 41–55. doi: 10.31857/S0301179821030085 [In Russian]. doi: 10.31857/S0301179821030085
111. Aljehni R., Ibrahim F., Guillaume Y.C., Andre C. Reactive oxygen species and nitric oxide effect on the steroid hormone binding with serum albumin. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012;62:129–134. doi: 10.1016/j.jpba.2011.12.037
112. Pietraforte D., Matarrese P., Straface E., Gambardella L., Metere A., Scorza G., Leto T.L., Malorni W., Minetti M. Two different pathways are involved in peroxynitrite-induced senescence and apoptosis of human erythrocytes. *Free Radic. Biol. Med.* 2007;42(2):202–214. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.10.035
113. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 2007;87(1):315–424. doi: 10.1152/physrev.00029.2006
114. Mallozzi C., de Franceschi L., Brugnara C., di Stasi A.M. Protein phosphatase 1alpha is tyrosine-phosphorylated and inactivated by peroxynitrite in erythrocytes through the src family kinase fgr. *Free Radic. Biol. Med.* 2005;38(12):1625–1636. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.02.021
115. Celedón G., González G., Pino J., Lissi E.A. Peroxynitrite oxidizes erythrocyte membrane band 3 protein and diminishes its anion transport capacity. *Free Radic. Res.* 2007;41(3):316–323. doi: 10.1080/10715760601090305
116. Зинчук В.В., Степуро Т.Л. NO-зависимые механизмы внутриэритроцитарной регуляции сродства гемоглобина к кислороду. Гродно: ГрГМУ, 2016. 175 с.
- Zinchuk V.V., Stepuro T.L. NO-dependent mechanisms of intraerythrocyte regulation of hemoglobin affinity to oxygen. Grodno, 2016. 175 p. [In Russian].
117. Jiang M., Zhao X.M., Jiang Z.S., Wang G.X., Zhang D.W. Protein tyrosine nitration in atherosclerotic endothelial dysfunction. *Clin. Chim. Acta.* 2022;529:34–41. doi: 10.1016/j.cca.2022.02.004

118. Miles J.A., Egan J.L., Fowler J.A., Machatou P., Millard A.D., Perry C.J., Scanlan D.J., Taylor P.C. The evolutionary origins of peroxyne nitrite signalling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;580:107–112. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.09.071

119. Fountoulakis P., Kourampi I., Theofilis P., Marathonitis A., Papamikroulis G.A., Katsarou O., Marinos G., Oikonomou E., Siasos G., Tousoulis D. Oxidative stress biomarkers in hypertension. *Curr. Med. Chem.* 2025;32(39):8765–8782. doi: 10.2174/0109298673325682241114162014.

**Сведения об авторах:**

**Лысенков Сергей Петрович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1179-8938, e-mail: sergeyproff@yandex.ru  
**Муженя Дмитрий Витальевич**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4379-0634, e-mail: dmuzhenya@mail.ru

**Information about the authors:**

**Sergey P. Lysenkov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1179-8938,  
e-mail: sergeyproff@yandex.ru

**Dmitriy V. Muzhenya**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4379-0634, e-mail: dmuzhenya@mail.ru

*Поступила в редакцию 27.08.2025*

*После доработки 04.12.2025*

*Принята к публикации 24.04.2026*

*Received 27.08.2025*

*Revision received 27.08.2025*

*Accepted 24.04.2026*

## Потенциальные молекулярные мишени управления метаболизмом и гибелью опухолевых клеток линии A375 меланомы человека в условиях изменения редокс-статуса

О.Л. Носарева<sup>1</sup>, Е.А. Степовая<sup>1</sup>, К.А. Куанышева<sup>1</sup>, К.П. Воробьев<sup>1</sup>, Л.В. Спирина<sup>1</sup>, В.М. Нагайцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Алтайский краевой онкологический диспансер  
656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 110

### Резюме

Цель исследования – охарактеризовать потенциальные молекулярные мишени для управления метаболизмом и апоптотической гибелью опухолевых клеток линии A375 в условиях изменения редокс-статуса. Актуальность исследования обоснована агрессивностью меланомы, высоким потенциалом метастазирования и устойчивостью клеток опухоли к действию активных форм кислорода. Использование клеточной линии A375 меланомы человека, имеющей мутацию *BRAF*<sup>V600E</sup>, позволяет исследовать механизмы лекарственной устойчивости опухолевых клеток. В условиях изменения редокс-статуса опухолевых клеток происходит окислительная модификация белков, которые, в свою очередь, влияют на функциональную активность протеинов, регулирующих метаболизм. Ведущую роль в регуляции окислительной модификации макромолекул играют системы глутатиона, глутаредоксина, тиоредоксина. От конформационной укладки белковых молекул в условиях изменения редокс-статуса напрямую зависят пролиферативная активность, функционирование и выживание опухолевых клеток. Установление молекулярных механизмов управления метаболизмом в опухолевых клетках при изменении редокс-статуса позволяет предложить потенциальные молекулярные мишени для активации апоптоза. Представленные в обзоре сведения логически обосновывают использование изменений редокс-статуса и окислительной модификации белков как молекулярных механизмов управления клеточным метаболизмом и апоптозом опухолевых клеток линии A375.

**Ключевые слова:** меланома человека, опухолевые клетки линии A375, апоптоз, редокс-статус клетки, окислительный стресс, окислительная модификация белков.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Носарева О.Л., e-mail: [olnosareva@yandex.ru](mailto:olnosareva@yandex.ru)

**Для цитирования.** Носарева О.Л., Степовая Е.А., Куанышева К.А., Воробьев К.П., Спирина Л.В., Нагайцев В.М. Потенциальные молекулярные мишени управления метаболизмом и гибелью опухолевых клеток линии A375 меланомы человека в условиях изменения редокс-статуса. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):21–31. doi: 10.18699/SSMJ20260302

## Potential molecular targets for regulating metabolism and apoptosis of A375 human melanoma cells under conditions of altered redox status

O.L. Nosareva<sup>1</sup>, E.A. Stepovaya<sup>1</sup>, K.A. Kuanysheva<sup>1</sup>, K.P. Vorobev<sup>1</sup>, L.V. Spirina<sup>1</sup>, V.M. Nagaitsev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia  
634050, Tomsk, Moscovsky path, 2

<sup>2</sup> Altai Regional Oncology Dispensary  
656045, Barnaul, Zmeinogorsky path, 110

## Abstract

The aim of the study is to describe potential molecular targets for regulating metabolism and apoptosis of A375 tumor cells under conditions of altered redox status. The relevance of the study is justified by the aggressive nature of melanoma, its high metastatic potential, and the resistance of tumor cells to reactive oxygen species. The use of the human melanoma cell line A375, which carries the *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation, serves as a valuable model for investigating mechanisms of drug resistance in tumor cells. Under conditions of altered redox status, oxidative modifications of proteins occur, which in turn affect the functional activity of proteins that regulate metabolism. The systems of glutathione, glutaredoxin, and thioredoxin play a key role in regulating the oxidative modification of macromolecules. The conformational arrangement of protein molecules in response to changes in redox status directly influences the proliferative activity, functionality, and survival of tumor cells. By discovering the molecular mechanisms that regulate metabolism in tumor cells during changes in redox status, we could identify potential molecular targets for activating apoptosis. The information presented in this review logically supports the use of changes in redox status and oxidative modification of proteins as molecular mechanisms for regulating cellular metabolism and apoptosis in A375 melanoma cells.

**Key words:** human melanoma, A375 tumor cells, apoptosis, cell redox-status, oxidative stress, oxidative protein modification.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Nosareva O.L., e-mail: olnosareva@yandex.ru

**Citation.** Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Kuanysheva K.A., Vorobev K.P., Spirina L.V., Nagaitsev V.M. Potential molecular targets for regulating metabolism and apoptosis of A375 human melanoma cells under conditions of altered redox status. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):21–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260302

## Введение

Управление метаболизмом опухолевых клеток является приоритетной научной задачей экспериментальной биохимии. На сегодняшний день наиболее агрессивным видом рака кожи является меланома, берущая начало из клеток нейронального гребня. Меланому нельзя отнести к истинно эпителиальным новообразованиям. Опухолевые клетки характеризуются схожими биологическими программами с эпителиальными клетками, но при этом имеют нейрональную природу, что способствует онкогенезу, инвазии и метастазированию. Данное сложное явление называется «переключением фенотипа» нормального меланоцита кожи и тесно связано с особенностями метаболизма опухолевых клеток, а также с малигнизацией нормальных клеток [1]. Наряду с этим меланома кожи встречается реже, чем другие виды злокачественных новообразований, но является причиной наибольшего числа смертей, связанных с раком кожи, во всем мире. Чрезмерная агрессивность меланомы обусловлена высоким потенциалом метастазирования и устойчивостью клеток к действию активных форм кислорода (АФК) [2]. В основе малигнизации меланоцитов на каждой стадии злокачественной трансформации важную роль играет окислительный стресс и изменение

окислительно-восстановительного гомеостаза [2–4]. При этом возрастает продукция клетками меланомы молекул, способствующих адгезии, инвазии и метастазированию. К таким молекулам относят соединения белково-пептидной природы: провоспалительные пептиды (цитокины), кадгеринины, молекулы клеточной адгезии и др. Вклад окислительного стресса в увеличение агрессивности опухолевых клеток обоснован тем, что АФК способствуют окислительной модификации макромолекул, в том числе белково-пептидной природы, изменяя их функциональную активность. Белки и пептиды представляют особый интерес в аспекте управления внутриклеточной сигнализацией, метаболизмом и активностью генома малигнизированных клеток, в связи с чем рассматриваются в качестве перспективных маркеров ранней диагностики возникновения меланомы и оценки проводимой терапии.

Поиск молекул с целью таргетного управления процессами адгезии, инвазии, пролиферации и апоптотической клеточной гибели клеток, меланомы человека до сих пор актуален, а изучение механизмов изменения содержания функционально активных белков и пептидов, отвечающих за регуляцию передачи внутриклеточных сигналов, метаболизма, адгезию и инвазию малигнизированных клеток, является перспективным.

### **Роль изменений в сигнальных путях в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток меланомы с мутациями гена *BRAF***

Меланома представляет собой мультифакторное заболевание, включающее изменения генетического ландшафта, работы сигнальных путей, метаболизма и редокс-гомеостаза, приводящие к малигнизации меланоцитов, нарушению пролиферации и клеточной гибели [5–9]. По данным World Population Review, среди распространенных форм рака меланома занимает 17-ю позицию [10]. Основная причина высокой смертности – неэффективность лечения метастатического заболевания и связанный с этим пробел в знаниях о формировании метастазов. Агрессивное течение, неблагоприятный прогноз и низкие показатели безметастатической выживаемости пациентов с меланомой кожи обусловлены наличием соматических мутаций генов *BRAF* или *NRAS* MAP-киназного сигнального пути – RAS/RAF/MEK/ERK. Так, наиболее распространенной мутацией является мутация гена *BRAF* (гомолог В1 вирусного онкогена саркомы мышей V-raf), который кодирует белок семейства серин-треониновых протеинкиназ RAF, активирующихся путем связывания малых G-белков семейства RAS с помощью N-терминальной области белков RAF. RAF-киназы, посредством фосфорилирования, активируют MEK1 и MEK2 (MEK1/2), которые, в свою очередь, способствуют активации ERK-1- и ERK-2-киназ (ERK1/2) [11–15]. Вторым часто встречающимся изменением генома является мутация гена семейства *RAS*, включающего *NRAS*, *HRAS*, *KRAS4A* и *KRAS4B*. Эти гены кодируют информацию о высокомолекулярных G-регуляторных белках – ГТФазах, которые, посредством фосфорилирования белков RAF, являются участниками киназного каскада MEK и PI3K/Akt в передаче сигнала от рецепторов факторов роста к нижележащим эффекторам клетки: факторам транскрипции, циклин-зависимым киназам, циклинам и др. [16, 17]. Вышеперечисленные мутации при меланомагенезе нарушают сигнализацию MAPK, что приводит к усилению пролиферации клеток, инвазии, метастазированию и ангиогенезу [18, 19].

В современной литературе широко освещена проблема устойчивости меланомы к проводимому лечению, например селуметинибом, дабрафенибом или вемурафенибом у пациентов, имеющих мутацию участка гена *BRAF* (V600E), иматинибом у больных с мутацией участка гена *c-KIT* и другими препаратами [12, 13, 15]. Одним из перспективных подходов лечения опухолевых процессов является иммунотерапия высокими

дозами ИЛ-2, ИЛ-12, интерферона- $\alpha$ 2b и другими препаратами [20, 21]. Особое внимание заслуживает эффективность комбинированного подхода к лечению, сочетающего химиотерапию и иммунотерапию – биохимиотерапия [22]. Однако проблема устойчивости клеток меланомы к лечению остается актуальной и требует углубленного изучения и поиска молекулярных механизмов формирования «ускользания» от механизмов клеточной гибели, срыва регуляции пролиферации, повышения потенциала «стволовости», обуславливающей толерантность к лечению и высокую способность к метастазированию этих клеток.

### **Изменение редокс-гомеостаза меланоцита опухолевой линии A375 как фактор управления клеточной гибелью и метастазированием меланомы**

Одной из причин активации меланомагенеза и резистентности к лечению меланом является повышенная продукция АФК и нарушение редокс-гомеостаза меланоцитов. Поэтому изучение аспекта формирования окислительного стресса является перспективным в выявлении молекулярных механизмов малигнизации меланоцитов и разработке более эффективных терапевтических подходов к лечению меланомы [3, 4]. С одной стороны, редокс-гомеостаз играет важную роль в поддержании активности генома, работы сигнальных путей и метаболизма клетки, где регулирующее влияние АФК на клетки обусловлено их участием в качестве вторичных мессенджеров в передаче сигнала, опосредованного лиганд-рецепторными взаимодействиями [23, 24]. С другой стороны, многочисленные исследования показали, что редокс-регуляция оказывает влияние на процессы сигнальной трансдукции при действии биологически активных веществ и на экспрессию ряда генов как при адаптивной реакции клеток в экстремальных условиях, так и при развитии патологических процессов, вызывая прогрессию и метастазирование меланомы [25–27]. В результате этого происходит изменение регуляции клеточных процессов – пролиферации, дифференцировки, апоптоза, а также нарушение функциональных свойств и иммунного ответа клетки [28, 29]. Дисбаланс про- и антиоксидантов приводит к гиперпродукции АФК, способствующих окислительному повреждению макромолекул и дерегуляции процессов пролиферации и гибели клеток [30, 31].

В экспериментальной биохимии и онкологии удобным объектом исследования являются клеточные линии, имеющие мутации в геноме. В качестве одной из таких линий выступает опухолевая линия A375 меланомы человека с мутацией

*BRAF*<sup>V600E</sup> [19, 32]. Работы, проводимые с ее использованием, позволяют более детально изучать аспекты лекарственной устойчивости опухолевых клеток с мутацией гена *BRAF*.

Как компоненты систем запуска окислительного стресса, так и компоненты антиоксидантных систем клеток в настоящее время активно изучаются с позиции повышения цитотоксического эффекта на клетки меланомы. В работе J. de Backer, D. Hoogewijs на клетках линии A375 предлагают цитоглобин, один из компонентов суперсемейства кислород-связывающих глобинов, в качестве регулятора экспрессии генов, отвечающих за сигнальные пути mTORC1 и AKT/mTOR; цитоглобин также подавляет экспрессию генов *NLRP1*, *CASP1* и *CD74*, продукты которых играют ключевую роль в регуляции секреции цитокинов и активации инфламмосомы [33]. В качестве мишени для управления гибелью клеток A375 посредством окислительной модификации может выступать мембранно-связанная НАДФН-оксидаза, продуцирующая супероксидный анион-радикал. Так, воздействие холодной атмосферной плазмы на опухолевые клетки линии A375 приводит к их гибели на фоне активации выработки АФК НАДФН-оксидазным комплексом NOX1 вследствие окислительного изменения одной из его структурных субъединиц, белка-активатора Nox1 [34].

X. Li et al. [35] предложили в качестве перспективной молекулы для регуляции антиоксидантного ответа и управления метастазированием клеток меланомы митохондриальную глицерол-3-фосфатдегидрогеназу: низкая экспрессия мРНК и активности фермента на фоне высокого содержания Nrf2 усиливает метастазирование, а возрастание экспрессии мРНК и активности белка на фоне сниженного содержания транскрипционного фактора – уменьшает. Авторы считают, что одним из молекулярных механизмов повышения «стволовости» изучаемых клеток является окислительная модификация белков клеток меланомы [35]. Интересный подход продемонстрирован при изучении радиочувствительности на опухолевых клетках линии A375 [36]. Применяя сульфасалазин, ингибитор транспортера для цистеина, в клетках меланомы останавливали синтез глутатиона и наблюдали повышение чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии на фоне формирования окислительного стресса [36]. Использование L-бутионинсульфоксимида в клетках A375 вызывало истощение запасов глутатиона и активацию гибели клеток в результате ферроптоза, что позволило авторам исследования предложить управление этим типом клеточной гибели как альтернативный терапевтический под-

ход для лечения меланомы, а редокс-регуляцию фосфолипидов мембраны – как молекулярный механизм реализации проферроптотических сигналов смерти [37].

Показана роль глиоксалазы-1, кодируемой *GLO1*, в опухолевых клетках линии A375 в модуляции ряда внутриклеточных процессов [38]. Авторы применили технологию CRISPR/Cas 9 для делеции и восстановления экспрессии гена *GLO1* и продемонстрировали, что в клетках с геномной делецией *GLO1* модулируются функциональная активность тиоредоксин-связывающего белка TXNIP (thioredoxin-interacting protein), окислительно-восстановительный гомеостаз, метаболизм глюкозы, сопровождающиеся ускорением роста клеток A375 [38]. Коллектив авторов [39], занимающийся изучением на клеточных линиях ингибиторов антипортера хСТ (белка, участвующего в активном транспорте глутамата (выход) и цистина (вход) через клеточную мембрану клеток), показал, что характерный для опухолевых клеток A375 высокий уровень экспрессии переносчика хСТ сопровождается высокой скоростью синтеза в них глутатиона. Применение ингибиторов поглощения цистина с помощью антипортера хСТ впоследствии приводит к блокированию синтеза глутатиона, что в конечном итоге сопровождается усилением окислительного стресса и повышением эффективности противоопухолевой терапии [39].

#### **Окислительная модификация белков – способ молекулярного управления клеточным метаболизмом и гибелью клеток в условиях окислительного стресса**

Среди многообразия молекулярных мишеней АФК можно выделить две главные: взаимодействие с металлосодержащими белками и окисление SH-групп в белках. В настоящее время актуальным направлением медико-биологической науки является изучение изменения функционирования молекулярных систем в результате конформационных изменений белковых молекул (карбонилирование и глутатионилирование). Наиболее важно выявлять взаимосвязи между дисбалансом тиолдисульфидной системы, степенью окислительной модификации белков и функциональным состоянием компонентов сигнальных путей, белков-регуляторов и белков-эффекторов передачи сигнала, клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки и гибели клеток, в том числе меланомы кожи. Формирование окислительного стресса, возникающее в клетке при нарушении соотношения прооксидантов и компонентов антиоксидантных систем, приводит

к окислительному повреждению белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, в результате чего возникают нарушения процессов метаболизма, пролиферации и апоптоза опухолевых клеток [30, 31, 40]. Особую роль в этих процессах отводят окислительной модификации белков как надежному маркеру интенсивности свободнорадикального окисления [3, 41–43]. Активация окисления протеинов является фактором возрастания содержания карбонильных производных белков, что вызывает изменения в структурной организации белковых макромолекул, сопровождается их агрегацией и денатурацией, приводя к нарушению или потере функциональной активности (каталитической, регуляторной, транспортной, рецепторной и др.), и может индуцировать гибель клетки [44–47]. Окислительная модификация белков способствует появлению новых антигенов на цитоплазматической мембране и провоцирует иммунный ответ, что играет важную роль в патогенезе опухолевого роста, приобретении адгезивных и инвазивных свойств меланоцитов [48].

В поддержании внутриклеточного редокс-гомеостаза участвует система глутаредоксина, которая вносит существенный вклад в антиоксидантную защиту клеток от окислительного стресса, вызывающего образование внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей в белках, окис-

ление функциональных SH-групп с поэтапным образованием сульфеновой, сульфиновой, сульфоновой кислот и последующей протеасомальной деградацией белков [49, 50]. Кроме того, при изменении редокс-статуса клетки, индикатором которого является соотношение восстановленной формы глутатиона (GSH) к окисленной (GSSG), GSSG принимает участие в реакциях обратимого S-глутатионирования протеинов (белков клеточного цитоскелета, регуляторов клеточного цикла и др.), предотвращая необратимое окисление SH-групп в составе аминокислотных остатков белков [51–53] (рис. 1). Повышенный синтез глутатиона позволяет опухолевым клеткам справляться с возрастанием продукции АФК при модуляции редокс-гомеостаза, в том числе в условиях гипоксии при метастазировании опухолевых клеток [39].

Система глутаредоксина выполняет двоякую роль в окислительной модификации белков. Глутаредоксины (Grx) являются низкомолекулярными термоустойчивыми белками суперсемейства тиоредоксинов. Их принято подразделять на монотиольные, имеющие один остаток цистеина в активном центре, и дитиольные, включающие два остатка цистеина в каталитическом домене. У млекопитающих принято различать четыре изоформы глутаредоксинов: Grx1 – дитиольная,

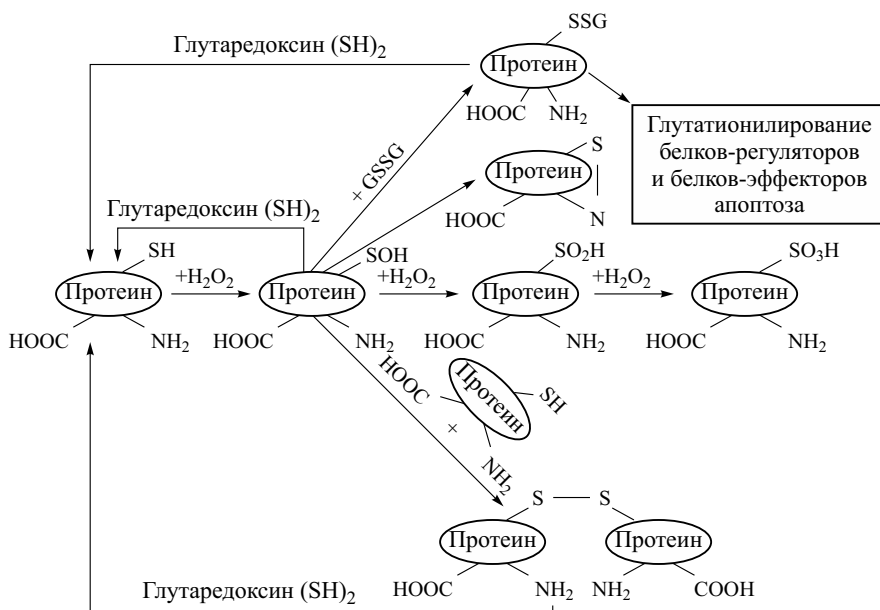


Рис. 1. Молекулярные механизмы глутатионирования/деглутатионирования белков-регуляторов и белков-эффекторов апоптоза в клетках (по данным [50])

Fig. 1. Molecular mechanisms of glutathionylation/deglutathionylation of regulatory proteins and effector proteins involved in apoptosis (based on [50])

цитоплазматическая форма, которая также присутствует в межмембранном пространстве митохондрий; Grx2 – дитиольная, преимущественно митохондриальная, а также цитоплазматическая форма; Grx3 – монотиольная, ядерная и цитоплазматическая форма; Grx5 – монотиольная, митохондриальная форма [49, 53–55]. Для поддержания функциональной активности глутаредоксинов, восстановления их окисленных форм, зачастую необходим GSH. Также в восстановлении окисленного Grx может принимать участие НАДФН-зависимая селеносодержащая тиоредоксинредуктаза (TrxR) и НАДФН-зависимая ферредоксинредуктаза у прокариот [54]. Глутаредоксины способны осуществлять катализ по монотиольному и дитиольному типу реакций в зависимости от строения активного центра фермента. В соответствии с редокс-состоянием клетки глутаредоксины могут катализировать как деглутатионирование (монотиольный тип реакции), так и S-глутатионирование модифицированных белков. При снижении величины соотношения GSH/GSSG (нарастании внутриклеточного содержания окисленной формы трипептида) в клетке глутаредоксины могут выполнять реакции S-глутатионирования белков, а при восстановлении редокс-статуса (повышении концентрации восстановительных молекул) – реакции деглутатионирования [53–55] (см. рис. 1).

Тиолсодержащие редокс-белки могут функционировать в качестве редуктаз или оксидаз, и эта способность определяется окислительно-восстановительными условиями компартмента клетки (цитоплазма, митохондрия, ядро), в котором они находятся, а также наличием или отсутствием редокс-протеинов, способных поддерживать их в окисленном или восстановленном состоянии [29, 56, 57]. Одними из таких редокс-белков являются компоненты системы тиоредоксина: тиоредоксин (Trx), TrxR и TXNIP. Trx представляет собой белок с молекулярной массой 12 кДа, поддерживающий окислительно-восстановительный гомеостаз клеток млекопитающих, в клетках содержится в двух изоформах: цитозольной (Trx1) и митохондриальной (Trx2). TrxR представлена тремя изоформами: цитозольной (TrxR1), митохондриальной (TrxR2) и ядерной (TrxR3) [3, 4, 58, 59]. Для ядерной изоформы TrxR субстратами могут служить как окисленный тиоредоксин, так и GSSG, поэтому этот фермент называют тиоредоксин-глутатионредуктазой. Помимо этого в N-концевой последовательности фермента находится дополнительный домен глутаредоксина, благодаря которому белок может каталитически функционировать как тиоредоксинредуктаза, глутатионредуктаза и глутаредоксин [58–60]. В современном аспекте изучения системы тиоре-

доксина принято выделять в качестве одного из компонентов белок, связывающий тиоредоксин – TXNIP [3, 61]. S.F. Goldberg et al. [62] в исследовании, посвященном изучению взаимосвязи метастазирования меланомы кожи и активности компонентов системы тиоредоксина, показали роль низкой экспрессии TXNIP и высокой степени метастазирования опухолевых клеток у пациентов [62].

Функциональную взаимосвязь с компонентами системы тиоредоксина имеют пероксиредоксины (тиолзависимые селенезависимые пероксидазы), которые катализируют восстановление перекиси водорода, пероксинитрита и органических гидропероксидов при непосредственном участии в катализе восстановленной формы тиоредоксина или глутаредоксина [54, 63, 64]. В клетках содержатся шесть изоформ пероксиредоксина: цитоплазматические (Prx1, Prx2, Prx4, Prx5 и Prx6), митохондриальные (Prx3, Prx5), ядерные (Prx2, Prx5), лизосомальные (Prx4) [58, 63, 65, 66]. При этом тиолсодержащие редокс-белки являются активными участниками окислительно-восстановительных реакций, регулируя внутриклеточную концентрацию АФК. В данном аспекте большой интерес вызывает изучение роли окислительно-модифицированных белков в редокс-регуляции передачи клеточного сигнала, пролиферации, дифференцировки, апоптотической гибели и иммунного ответа опухолевых клеток. Поскольку белки в своей совокупности не только определяют функциональные возможности отдельной клетки, но и представляют собой молекулярные мишени для фармакологической коррекции патологических процессов, селективное управление окислительной модификацией белков-регуляторов и белков-эффекторов клеточного метаболизма представляется весьма перспективным для разработки терапевтических подходов к лечению меланомы.

Таким образом, окислительная модификация белков – это способ специфической регуляции активности белков, выполняющих регуляторную, каталитическую, сигнализирующую, транспортную, структурную, двигательную и другие функции в клетке. Факторы транскрипции, контролирующие экспрессию участков генома, кодирующих информацию о компонентах MAP-киназного сигнального пути, непосредственно молекулы этого сигнального пути – RAS/RAF/MEK/ERK, также подвержены управлению посредством окислительной модификации, что позволяет аргументировать использование процессов глутатионирования SH-содержащих молекул и карбонилирования для управления метаболизмом клеток меланомы линии A375 (рис. 2). Научное обоснование участия АФК и компонен-



**Рис. 2.** Потенциальные молекулярные мишени управления метаболизмом, пролиферацией и апоптотической гибелью опухолевых клеток линии A375 в условиях изменения редокс-статуса (цветом выделены потенциальные молекулярные мишени)

**Fig. 2.** Potential molecular targets for regulating metabolism, proliferation, and apoptosis in A375 tumor cells under altered redox status (potential molecular targets are highlighted in color)

тов антиоксидантной системы в управлении метаболизмом клеток A375, имеющих мутацию в геноме, позволит в некоторой степени объяснить процессы ускользания от клеточной гибели, нарушения пролиферации, приобретение свойств «стволовости» и лекарственную устойчивость малигнизированных меланоцитов. Помимо этого, выявление редокс-зависимых молекулярных мишеней, опосредующих изменение функциональной активности протеинов внутри клеток, расширит понимание процесса малигнизации меланоцитов, управления их метаболизмом и положит начало разработке нового поколения фармакологических препаратов селективного действия для лечения меланомы кожи, а также позволит установить маркеры для ранней диагностики онкологического заболевания и контроля проводимой терапии.

### Список литературы / References

1. Vandyck N.H., Hillen L.M., Bosisio F.M., van den Oord J., Zur Hausen A., Winnepenninckx V. Rethinking the biology of metastatic melanoma: a holistic approach. *Cancer Metastasis Rev.* 2021;40(2):603–624. doi: 10.1007/s10555-021-09960-8
2. Sagwal S.K., Bekeschus S. ROS Pleiotropy in melanoma and local therapy with physical modalities. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:6816214. doi: 10.1155/2021/6816214

3. Carvalho L.A.C., Queijo R.G., Vaccaro A.L.B., Siena Á.D.D., Silva W.A. Jr., Rodrigues T., Maria-Engler S.S. Redox-related proteins in melanoma progression. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(3):438. doi: 10.3390/antiox11030438
4. Venza I., Venza M., Visalli M., Lentini G., Teti D., d’Alcontres F.S. ROS as regulators of cellular processes in melanoma. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:1208690. doi: 10.1155/2021/1208690
5. Linos E., Swetter S.M., Cockburn M.G., Colditz G.A., Clarke C.A. Increasing burden of melanoma in the United States. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129(7):1666–1674. doi: 10.1038/jid.2008.423
6. Dorard C., Estrada C., Barbotin C., Larcher M., Garancher A., Leloup J., Beermann F., Baccarini M., Pouponnot C., Larue L., Eychène A., Druillennec S. RAF proteins exert both specific and compensatory functions during tumour progression of NRAS-driven melanoma. *Nat. Commun.* 2017;8:15262. doi: 10.1038/ncomms15262
7. Яргунин С.А., Лазарев А.Ф. Меланома кожи. Состояние проблемы. Обзор. *Рос. онкол. ж.* 2019;24:(3-6):113–120. doi: 10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-113-120
- Yargunin S.A., Lasarev A.F. Skin melanoma. State of the problem. Review. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology.* 2019;24:(3-6):113–120. [In Russian]. doi: 10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-113-120

8. Arslanbaeva L.R., Santoro M.M. Adaptive redox homeostasis in cutaneous melanoma. *Redox Biol.* 2020;37:101753. doi: 10.1016/j.redox.2020.101753
9. Zhen Li., Fang Y., Chen H., Zhang T., Yin X., Man J., Yang X., Lu M. Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 global burden of disease study. *Neoplasia.* 2022;24(1):12–21. doi: 10.1016/j.neo.2021.11.013
10. Skin Cancer Rates by Country / Melanoma Rates by Country 2026. Available at: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/skin-cancer-rates-by-country>
11. Kiuru M., Busam K.J. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma. *Lab. Invest.* 2017;97(2):146–157. doi: 10.1038/labinvest.2016.142
12. Sale M.J., Balmanno K., Cook S.J. Resistance to ERK1/2 pathway inhibitors; sweet spots, fitness deficits and drug addiction. *Cancer Drug. Resistance.* 2019;2(2):365–380. doi: 10.20517/cdr.2019.14
13. Vasudevan S., Flashner-Abramson E., Alkhatib H., Chowdhury S.R., Adejumobi I.A., Vilenski D., Stefansky S., Rubinstein A.M., Kravchenko-Balasha N. Overcoming resistance to BRAF<sup>V600E</sup> inhibition in melanoma by deciphering and targeting personalized protein network alterations. *NPJ Precis. Oncol.* 2021;5(1):50. doi: 10.1038/s41698-021-00190-3
14. Feichtenschlager V., Zheng Y.J., Ho W., Chen L., Callanan C., Chen C., Lee A., Ortiz J., Rappersberger K., Ortiz-Urda S. Deconstructing the role of MALAT1 in MAPK-signaling in melanoma: insights from antisense oligonucleotide treatment. *Oncotarget.* 2023;14:543–560. doi: 10.18632/oncotarget.28447
15. Madej E., Brożyna A.A., Adamczyk A., Wronski N., Harazin-Lechowska A., Muzyk A., Makuch K., Markiewicz M., Rys J., Wolnicka-Glubisz A. Vemurafenib and dabrafenib downregulates RIPK4 level. *Cancers (Basel).* 2023;15(3):918. doi: 10.3390/cancers15030918
16. Posch C., Vujic I., Monshi B., Sanlorenzo M., Wehlsengruber F., Rappersberger K., Ortiz-Urda S. Searching for the chokehold of NRAS mutant melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(7):1330–1336. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.006
17. Казубская Т.П., Мехеда Л.В., Трофимов Е.И., Фомина Л.Я., Харкевич Г.Ю., Бельшева Т.С., Козлова В.М., Сорокина С.С., Фридман М.В. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, BRAF, NRAS мутации. *Вопр. онкол.* 2022;68(6):725–732. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732
- Kazubskaya T.P., Mekheda L.V., Trofimov E.I., Fomina L.Ya., Kharkevich G.Yu., Belysheva T.S., Kozlova V.M., Sorokina S.S., Fridman M.V. Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis: classification, epidemiology, risk factors, *braf* and *nras* mutations. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 2022;68(6):725–732. [In Russian]. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732
18. Tímár J., Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: Epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5384. doi: 10.3390/ijms23105384
19. Mizuno S., Ikegami M., Koyama T., Sunami K., Ogata D., Kage H., Yanagaki M., Ikeuchi H., Ueno T., Tanikawa M., Oda K., Osuga Y., Mano H., Kohsaka S. High-throughput functional evaluation of MAP2K1 variants in cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2023;22(2):227–239. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0302
20. Wang H., Tran T.T., Duong K.T., Nguyen T., Le U.M. Options of therapeutics and novel delivery systems of drugs for the treatment of melanoma. *Mol. Pharm.* 2022;19(12):4487–4505. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00775
21. Ko B., Takebe N., Andrews O., Makena M.R., Chen A.P. rethinking oncologic treatment strategies with interleukin-2. *Cells.* 2023;12(9):1316. doi: 10.3390/cells12091316
22. Wu C.F., Wang H.M., Huang W.K., Chang J.W. Efficacy and safety of bio-chemotherapy with dacarbazine plus interleukin-2 in patients with unresectable malignant melanoma. *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2015;11(4):314–318. doi: 10.1111/ajco.12404
23. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.  
Men'shchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress. Pathological states and diseases. Novosibirsk: ARTA, 2008. 284 p. [In Russian].
24. Gutteridge J.M.C., Halliwell B. Mini-review: Oxidative stress, redox stress or redox success? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018;502(2):183–186. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.045
25. Dominko K., Đikić D. Glutathionylation: a regulatory role of glutathione in physiological processes. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2018;69(1):1–24. doi: 10.2478/aiht-2018-69-2966
26. Niu B., Liao K., Zhou Y., Wen T., Quan G., Pan X., Wu C. Application of glutathione depletion in cancer therapy: Enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy. *Biomaterials.* 2021;277:121110. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121110
27. Wang H., Yang L., Liu M., Luo J. Protein post-translational modifications in the regulation of cancer hallmarks. *Cancer Gene Ther.* 2023;30(4):529–547. doi: 10.1038/s41417-022-00464-3
28. Zaslona Z., O'Neill L.A.J. Cytokine-like roles for metabolites in immunity. *Mol. Cell.* 2020;78(5):814–823. doi: 10.1016/j.molcel.2020.04.002
29. Kalinina E.V., Gavriluk L.A. Glutathione synthesis in cancer cells. *Biochemis-*

- try (Mosc). 2020;85(8):895–907. doi: 10.1134/S0006297920080052
30. Corso C.R., Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018;128:43–57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.014
31. Murphy M.P., Hartley R.C. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2018;17:865–886. doi: 10.1038/nrd.2018.174
32. Candido S., Salemi R., Piccinin S., Falzone L., Libra M. The PIK3CA H1047R mutation confers resistance to BRAF and MEK inhibitors in A375 melanoma cells through the cross-activation of MAPK and PI3K-Akt pathways. *Pharmaceutics.* 2022;14(3):590. doi: 10.3390/pharmaceutics14030590
33. de Backer J., Hoogewijs D. The cytoglobin-dependent transcriptome in melanoma indicates a protective function associated with oxidative stress, inflammation and cancer-associated pathways. *Sci. Rep.* 2024;14(1):18175. doi: 10.1038/s41598-024-69224-7
34. Attri P., Park J.H., de Backer J., Kim M., Yun J.H., Heo Y., Dewilde S., Shiratani M., Choi E.H., Lee W., Bogaerts A. Structural modification of NADPH oxidase activator (Noxa 1) by oxidative stress: An experimental and computational study. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020;163:2405–2414. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.120
35. Li X., Zhou L., Zhang Y., He X., Lu H., Zhang L., Tian Y., Liu X., Zheng H., Shao J., Long M. mGPDH Deficiency leads to melanoma metastasis via induced NRF2. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(11):5305–5315. doi: 10.1111/jcmm.16542
36. Sarowar S., Cirillo D., Játiva P., Nilsen M.H., Otragan S.A., Heggdal J., Selheim F., Ceña V., Bjørsvik H.R., Enger P.Ø. The styryl benzoic acid derivative DC10 potentiates radiotherapy by targeting the xCT-glutathione axis. *Front. Oncol.* 2022;12:786739. doi: 10.3389/fonc.2022.786739
37. Tyurina Y.Y., Kapralov A.A., Tyurin V.A., Shurin G., Amoscato A.A., Rajasundaram D., Tian H., Bunimovich Y.L., Nefedova Y., Herrick W.G., Parchment R.E., Doroshow J.H., Bayir H., Srivastava A.K., Kagan V.E. Redox phospholipidomics discovers pro-ferroptotic death signals in A375 melanoma cells in vitro and in vivo. *Redox Biol.* 2023;61:102650. doi: 10.1016/j.redox.2023.102650
38. Jandova J., Wondrak G.T. Genomic *GLO1* deletion modulates TXNIP expression, glucose metabolism, and redox homeostasis while accelerating human A375 malignant melanoma tumor growth. *Redox Biol.* 2021;39:101838. doi: 10.1016/j.redox.2020.101838
39. Cirillo D., Sarowar S., Øyvind Enger P., Bjørsvik H.R. Structure-activity-relationship-aided design and synthesis of xCT antiporter inhibitors. *ChemMedChem.* 2021;16(17):2650–2668. doi: 10.1002/cmde.202100204
40. Носарева О.Л., Степовая Е.А. Роль окислительной модификации белков в регуляции и реализации клеточной гибели лимфоцитов крови в условиях блокирования синтеза глутатиона при окислительном стрессе. *Мед. иммунол.* 2024;26(4):671–676. doi: 10.15789/1563-0625-ROO-16615
- Nosareva O.L., Stepovaya E.A. Role of oxidative modification of proteins in the regulation and realization of cell death of blood lymphocytes under the conditions of blocking glutathione synthesis under oxidative stress. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2024;26(4):671–676. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-ROO-16615
41. Носарева О.Л., Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Алексеева О.Н., Кузьменко Д.И., Садыкова А.А., Новицкий В.В. Роль редокс-статуса и окислительной модификации белков в реализации апоптоза лимфоцитов крови человека в норме и при экспериментальном окислительном стрессе. *Рос. физиол. ж.* 2019;105(3):327–338. doi: 10.1134/S0869813919030063
- Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Alekseeva O.N., Kuzmenko D.I., Sadykova A.A., Novitsky V.V. The role of redox status and oxidative modification of proteins in implementing apoptosis in human blood lymphocytes in norm and under experimental oxidative stress. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2019;105(3):327–338. [In Russian]. doi: 10.1134/S0869813919030063
42. Terzuoli E., Bellan C., Aversa S., Ciccone V., Morbidelli L., Giachetti A., Donnini S., Ziche M. *ALDH3A1* Overexpression in melanoma and lung tumors drives cancer stem cell expansion, impairing immune surveillance through enhanced PD-L1 output. *Cancers.* 2019;11(12):1963. doi: 10.3390/cancers11121963
43. Melo F.H.Md., Gonçalves D.A., Sousa R.Xd., Icimoto M.Y., Fernandes Dd.C., Laurindo F.R.M., Jasiulionis M.G. Metastatic melanoma progression is associated with endothelial nitric oxide synthase uncoupling induced by loss of eNOS:BH<sub>4</sub> stoichiometry. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9556. doi: 10.3390/ijms22179556
44. Hawkins C.L., Davies M.J. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J. Biol. Chem.* 2019;294(51):19683–19708. doi: 10.1074/jbc.REV119.006217
45. Dilek O. Current probes for imaging carbonylation in cellular systems and their relevance to progression of diseases. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2022;21:15330338221137303. doi: 10.1177/15330338221137303
46. Носарева О.Л., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Степанова Е.А., Гуляя В.С. Участие белков теплового шока 27 и 70 в редокс-зависимой регуляции апоптоза опухолевых клеток линии Jurkat. *Биомед. химия.* 2016;62(6):670–673. doi: 10.18097/PBMC20166206670

- Nosareva O.L., Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Stepanova E.A., Gulaya V.S. The role of heat shock proteins 27 and 70 in redox-dependent regulation of apoptosis in Jurkat tumor cells. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*. 2016;62(6):670–673. [In Russian]. doi: 10.18097/PBMC20166206670
47. Nosareva O.L., Stepovaya E.A., Litvinova L.S., Yurova K.A. Heat shock protein Hsp27 and the status of the glutathione system in dexamethasone-induced apoptosis of Jurkat tumor cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;176(5):617–619. doi: 10.1007/s10517-024-06079-y
48. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.
- Dubinina E.E. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical aspects. Saint-Petersburg: Meditsinskaya Pressa, 2006. 400 p. [In Russian].
49. Ogata F.T., Branco V., Vale F.F., Coppo L. Glutaredoxin: Discovery, redox defense and much more. *Redox Biol.* 2021;43:101975. doi: 10.1016/j.redox.2021.101975
50. Lennicke C., Rahn J., Lichtenfels R., Wessjohann L.A., Seliger B. Hydrogen peroxide – production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell. Commun. Signal.* 2015;13:39. doi: 10.1186/s12964-015-0118-6
51. Kennedy L., Sandhu J.K., Harper M.E., Cuperlovic-Culf M. Role of glutathione in cancer: From mechanisms to therapies. *Biomolecules*. 2020;10(10):1429. doi: 10.3390/biom10101429
52. Kalinina E., Novichkova M. Glutathione in protein redox modulation through S-glutathionylation and S-nitrosylation. *Molecules*. 2021;26(2):435. doi: 10.3390/molecules26020435
53. Vašková J., Kočan L., Vaško L., Perjési P. Glutathione-related enzymes and proteins: A review. *Molecules*. 2023;28(3):1447. doi: 10.3390/molecules28031447
54. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Mosc.)*. 2014;79(13):1562–1583. doi: 10.1134/S0006297914130082
55. Chai Y.C., Mieyal J.J. Glutathione and glutaredoxin-key players in cellular redox homeostasis and signaling. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(8):1553. doi: 10.3390/antiox12081553
56. Miller C.G., Holmgren A., Arnér E.S.J., Schmidt E.E. NADPH-dependent and -independent disulfide reductase systems. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;127:248–261. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.051
57. Scirè A., Cianfruglia L., Minnelli C., Bartolini D., Torquato P., Principato G., Galli F., Armeni T. Glutathione compartmentalization and its role in glutathionylation and other regulatory processes of cellular pathways. *Biofactors*. 2019;45(2):152–168. doi: 10.1002/biof.1476
58. Kalinina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N. Involvement of thio-, peroxi-, and glutaredoxins in cellular redox-dependent processes. *Biochemistry (Mosc.)*. 2008;73(13):1493–1510. doi: 10.1134/S0006297908130099
59. Jastrząb A., Skrzydlewska E. Thioredoxin-dependent system. Application of inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021;36(1):362–371. doi: 10.1080/14756366.2020.1867121
60. Dobrovolska O., Rychkov G., Shumilina E., Nerinovski K., Schmidt A., Shabalin K., Yakimov A., Dikiy A. Structural insights into interaction between mammalian methionine sulfoxide reductase B1 and thioredoxin. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:586539. doi: 10.1155/2012/586539
61. Mohammadi F., Soltani A., Ghahremanloo A., Javid H., Hashemy S.I. The thioredoxin system and cancer therapy: a review. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019;84(5):925–935. doi: 10.1007/s00280-019-03912-4
62. Goldberg S.F., Miele M.E., Hatta N., Takata M., Paquette-Straub C., Freedman L.P., Welch D.R. Melanoma metastasis suppression by chromosome 6: evidence for a pathway regulated by CRSP3 and TXNIP. *Cancer Res.* 2003;63(2):432–440.
63. Fujii J., Ochi H., Yamada S. A comprehensive review of peroxiredoxin 4, a redox protein evolved in oxidative protein folding coupled with hydrogen peroxide detoxification. *Free Radic. Biol. Med.* 2025;227:336–354. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.015
64. Rhee S.G. Overview on peroxiredoxin. *Mol. Cells*. 2016;39(1):1–5. doi: 10.14348/molcells.2016.2368
65. Carvalho L.A.C., Truzzi D.R., Fallani T.S., Alves S.V., Toledo J.C.Jr., Augusto O., Netto L.E.S., Meotti F.C. Urate hydroperoxide oxidizes human peroxiredoxin 1 and peroxiredoxin 2. *J. Biol. Chem.* 2017;292(21):8705–8715. doi: 10.1074/jbc.M116.767657
66. Peskin A.V., Pace P.E., Behring J.B., Paton L.N., Soethoudt M., Bachschmid M.M., Winterbourn C.C. Glutathionylation of the active site cysteines of peroxiredoxin 2 and recycling by glutaredoxin. *J. Biol. Chem.* 2016;291(6):3053–3062. doi: 10.1074/jbc.M115.692798

**Сведения об авторах:**

**Носарева Ольга Леонидовна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7441-5554, e-mail: olnosareva@yandex.ru

**Степовая Елена Алексеевна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9339-6304, e-mail: stepovaya.ea@ssmu.ru

**Куанышева Кристина Алексеевна**, ORCID: 0000-0003-1170-8963, e-mail: cuanysheva.kristina@yandex.ru

**Воробьев Кирилл Павлович**, ORCID: 0009-0004-9237-2086, e-mail: kirill72v@gmail.com

**Спирина Людмила Викторовна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5269-736X, e-mail: spirinalvl@mail.ru

**Нагайцев Владимир Михайлович**, к.м.н., ORCID: 0009-0003-3921-3935, e-mail: vn71@list.ru

**Information about the authors:**

**Ol'ga L. Nosareva**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7441-5554, e-mail: olnosareva@yandex.ru

**Elena A. Stepovaya**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9339-6304,

e-mail: stepovaya.ea@ssmu.ru

**Kristina A. Kuanysheva**, ORCID: 0000-0003-1170-8963, e-mail: cuanysheva.kristina@yandex.ru

**Kirill P. Vorobev**, ORCID: 0009-0004-9237-2086, e-mail: kirill72v@gmail.com

**Ludmila V. Spirina**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5269-736X, e-mail: spirinalvl@mail.ru

**Vladimir M. Nagaitsev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0003-3921-3935, e-mail: vn71@list.ru

*Поступила в редакцию 15.09.2025*

*Принята к публикации 02.05.2026*

*Received 15.09.2025*

*Accepted 02.05.2026*

## Размеры печени у мужчин и женщин различных конституциональных типов

И.А. Опрышко<sup>1,2,3</sup>, В.А. Изранов<sup>1</sup>, В.С. Степанова<sup>1</sup>, С.А. Степанян<sup>1,4</sup>, Н.С. Опрышко<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта  
236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, 14

<sup>2</sup> Инфекционная больница Калининградской области  
236016, г. Калининград, ул. Фрунзе, 48

<sup>3</sup> ООО «Эдкар Бета»  
236041, г. Калининград, ул. Артиллерийская, 22

<sup>4</sup> BostonGene Technologies LLC  
Армения, 0012, г. Ереван, ул. Грачья Кочара, 2а

<sup>5</sup> Областная клиническая больница Калининградской области  
236016, г. Калининград, ул. Клиническая, 7

### Резюме

Наблюдение за изменениями размеров печени в динамике имеет большое значение как в прогностике, так и в диагностике патологий органов различных систем, а также применяется для оценки эффективности консервативного лечения и при планировании оперативных вмешательств. Вклад антропометрических факторов и конституциональных типов в размеры печени до сих пор обсуждается. **Цель исследования** – выявить, как соотносятся между собой типы конституции мужчин и женщин и линейные размеры печени при УЗИ. **Материал и методы.** Обследовано 212 человек (90 мужчин, 122 женщины) без патологий органов брюшной полости, для каждого по измеренным антропометрическим параметрам рассчитан индекс Пинье, в зависимости от величины которого исследуемые были разделены на астеников, нормостеников и гиперстеников. Измеряли у левой доли переднезадний размер (ПЗР), толщину хвостатой доли и краниокаудальный размер (ККР), у правой доли – ПЗР, косой краниокаудальный максимальный размер (КККР max) и ККР. **Результаты и их обсуждение.** У гиперстеников, как у мужчин, так и у женщин, ПЗР и правой и левой долей больше, чем у астеников. Вместе с тем ПЗР обеих долей у мужчин-гиперстеников больше, чем у нормостеников, а у женщин-нормостеников больше, чем у астеников. Обнаружено, что ПЗР обеих долей, ККР и КККР max правой доли у мужчин больше, чем у женщин. **Заключение.** Наиболее конституционально зависимым является ПЗР как для левой, так и для правой долей печени. Половые отличия в размерах печени наблюдаются преимущественно у гиперстеников.

**Ключевые слова:** печень, ультразвуковое измерение, типы конституции, половые различия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Опрышко И.А., e-mail: lublmedicinu@mail.ru

**Для цитирования.** Опрышко И.А., Изранов В.А., Степанова В.С., Степанян С.А., Опрышко Н.С. Размеры печени у мужчин и женщин различных конституциональных типов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):32–39. doi: 10.18699/SSMJ20260303

## Liver sizes in men and women of different constitutional body types

I.A. Opryshko<sup>1,2,3</sup>, V.A. Izranov<sup>1</sup>, V.S. Stepanova<sup>1</sup>, S.A. Stepanyan<sup>1,4</sup>, N.S. Opryshko<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University  
236041, Kaliningrad, Aleksandra Nevskogo st., 14

<sup>2</sup> Infectious Diseases Hospital of Kaliningrad region  
236016, Kaliningrad, Frunze st., 48

<sup>3</sup> ООО «Edkar Beta»

236041, Kaliningrad, Artilleriyskaya st., 22

<sup>4</sup> BostonGene Technologies LLC

Armenia, 0012, Yerevan, Grachya Kochara, 2a

<sup>5</sup> Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region

236016, Kaliningrad, Klinicheskaya st., 74

## Abstract

Dynamic monitoring of liver size changes is very important in prognostics and in the diagnosis of various systems organs, and is also used to assess the effectiveness of conservative treatment and in the surgical interventions planning. The contribution of anthropometric factors and constitutional body types to liver size is still being discussed. The aim of the study was to identify the relationship between the constitutional body types of men and women and the liver ultrasound linear dimensions. **Material and methods.** A total of 212 people (90 men, 122 women) without abdominal organ pathologies were examined; for each person, the Pignet index was calculated based on the measured anthropometric parameters, depending on the value of which the subjects were divided into asthenics, normosthenics and hypersthenics. We measured anteroposterior (AP) and craniocaudal (CC) diameters of left and right lobes, thickness of caudate lobe and the right lobe oblique craniocaudal maximum diameter (OCC max). **Results and discussion.** Hypersthenics, both men and women, have larger AP diameter of the right and left liver lobes than asthenics. At the same time, the AP diameter of both lobes is larger in hypersthenic men than in normosthenics, and greater in normosthenic women than in asthenic. It was found that the AP diameters of both lobes, CC and OCC max diameters of the right lobe are larger in men than in women. **Conclusions.** It was found that the most constitutionally dependent is AP diameter for both the left and right liver lobes. Gender differences in liver sizes are observed mainly in hypersthenics.

**Key words:** liver, ultrasound measurement, constitutional body types, gender differences.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Opryshko I.A., e-mail: lublumedicinu@mail.ru

**Citation.** Opryshko I.A., Izranov V.A., Stepanova V.S., Stepanyan S.A., Opryshko N.S. Liver sizes in men and women of different constitutional body types. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):32–39. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260303

## Введение

Несмотря на то что печень является железой пищеварительной системы, изменение ее размеров может свидетельствовать о нарушении структуры и функции органов различных систем [1–5]. Наблюдение за изменениями размеров печени в динамике имеет большое значение как в диагностике, так и в прогностике, особенно это актуально для инфекционных заболеваний и системных заболеваний соединительной ткани, а также применяется для оценки эффективности медикаментозного лечения и при планировании хирургических вмешательств (резекции, трансплантации печени) [6–9]. При этом после вскрытия и извлечения из брюшной полости печень значительно изменяет свою конфигурацию и размеры вследствие потери «корсета»: диафрагмы, связочного аппарата, сосудов, органов брюшной полости и мышц брюшной стенки [10]. В терапевтической практике считается, что печень, выступающая из-под края реберной дуги, является увеличенной, однако это может быть обусловлено наличием доли Риделя, типом конституции, смещением

печени книзу из-за содержимого грудной клетки или из-за опущения диафрагмы [11–13].

Уже более полувека ультразвуковая диагностика является рутинным исследованием, и за это время стало понятно, что размеры печени зависят от множества факторов, в том числе и антропометрических, которые определяют тип конституции. Однако вклад конкретных антропометрических факторов и конституциональных типов в размеры печени до сих пор обсуждается [9, 14–17]. В свое время мы показали, что переднезадний размер (ПЗР) левой доли и у мужчин, и у женщин заметно коррелирует с такими антропометрическими факторами, как масса тела, окружность живота и индекс Кетле, и дополнительно – с окружностью грудной клетки и толщиной подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки у мужчин [18]. При этом у мужчин ПЗР правой доли заметно коррелирует с массой тела, окружностью грудной клетки и живота, а для женщин соответствующих корреляционных связей не найдено [19].

Существует множество работ о влиянии пола на размеры печени без соотнесения с типом конституции [7–9, 11, 17, 20–24]. Есть единичные

исследования, в которых выявлена взаимосвязь между линейными размерами печени и типом конституции у мужчин и женщин [25]. Однако авторы проводили измерение 11 антропометрических параметров и разделили группы по модифицированной схеме Хит–Картера на пять соматотипов у мужчин и пять соматотипов у женщин, в то время как для практики врача желательнее использовать методики с минимальным количеством переменных. Цель настоящего исследования – выявить, как соотносятся между собой типы конституции мужчин и женщин и линейные размеры печени при УЗИ.

### **Материал и методы**

Обследовано 212 человек (90 мужчин, 122 женщины), подписавших информированное согласие и не имеющих на момент исследования отклонений в общем и биохимическом анализе крови и без при УЗИ патологий гепатопанкреатобилиарной системы и селезенки. Средний возраст исследуемых составил  $27,44 \pm 8,22$  года (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение) (от 18 до 69 лет).

С помощью ростомера измеряли длину тела, с помощью электронных весов – массу тела, сантиметровой лентой – окружность грудной клетки; по формуле:  $\text{рост в см} - (\text{масса тела в кг} + \text{окружность грудной клетки в см})$  рассчитали индекс Пинье [26], в зависимости от величины которого исследуемых разделили, по схеме М.В. Черноручского, на астеников (значение индекса больше 30; 7 мужчин, 63 женщины), нормостеников (значение индекса от 10 до 30; 37 мужчин, 42 женщины) и гиперстеников (значение индекса менее 10; 46 мужчин, 17 женщин).

УЗИ печени проводилось натошак конвексным датчиком одним специалистом в трех разных медицинских учреждениях (ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области» и ООО «Эдкар Бета») с помощью аппаратов SonoScapeS6 (Китай), Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) и Mindray DC-8 (Китай) соответственно. Все использованные аппараты лицензированы к применению в медицинских исследованиях и имеют погрешность линейных измерений менее 1 мм, что допускает возможность сопоставления полученных результатов в группах аппаратуры различных производителей. УЗ-измерения выполнялись при положении добровольцев на спине с отведенной правой рукой за голову при спокойном дыхании. Для левой доли датчик был установлен строго продольно для гиперстеников по правой окологрудин-

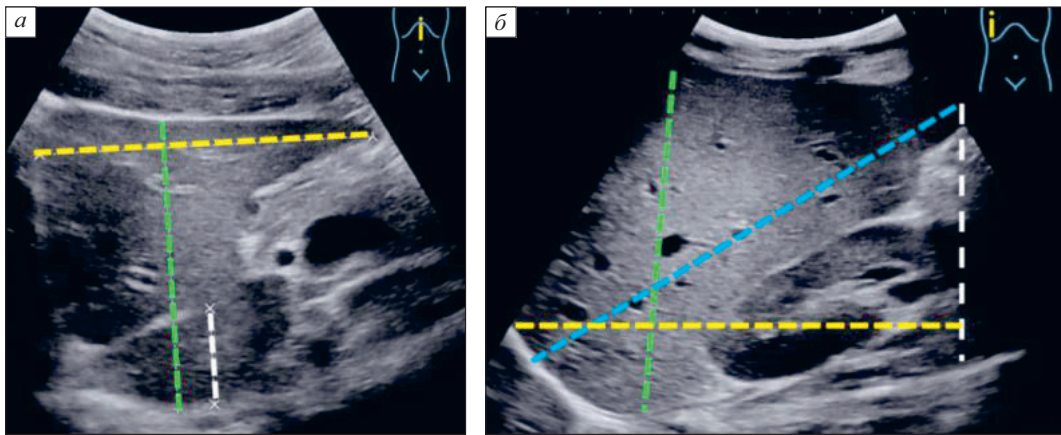
ной линии, для других типов конституции – по срединной линии. Для правой доли датчик был установлен продольно по передней подмышечной линии в области VII–X межреберий. Ранее нами показано, что размеры правой доли печени по передней подмышечной линии более воспроизводимы, чем по средней ключичной [27]. При измерениях обеих долей выбирали наиболее отдаленные точки.

Мы измеряли у левой доли ПЗР, толщину хвостатой доли (ТХД) и краниокаудальный размер (ККР) (рисунок *а*). ПЗР измеряли между передней и задней поверхностями левой доли, включая в измерение ТХД, ТХД – от венозной связки перпендикулярно до задней поверхности ХД, ККР – от нижнего края до диафрагмальной поверхности левой доли (параллельно передней поверхности доли). У правой доли измеряли ПЗР, ККР тах и ККР (рисунок *б*). ПЗР измеряли от передней поверхности до задней поверхности правой доли; ККР тах – от нижнего края правой доли печени до наиболее отдаленной точки правого купола диафрагмы [28], ККР – от правого купола диафрагмы до нижнего края правой доли печени, но параллельно передней поверхности печени (для измерения проводили вспомогательную линию от нижнего края доли, перпендикулярно кзади) (см. рисунок *б*). В случаях, когда ККР левой и правой доли не помещались целиком на экране, проводили измерение между наиболее отдаленными видимыми точками.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. После проверки распределения количественных переменных на нормальность сравнивали размеры печени у лиц разных типов конституции и у мужчин и женщин одного и того же типа конституции. Поскольку распределение некоторых размеров отличалось от нормального, применяли непараметрический анализ (критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни). Результаты представлены в виде  $Me [Q1; Q3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  и  $Q3$  – соответственно нижний и верхний квартили. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты и их обсуждение**

Визуально большинство размеров печени у мужчин были больше, чем у женщин, а ПЗР обеих долей были больше у гиперстеников по сравнению с астениками у обоих полов. Как видно из таблицы, у гиперстеников вне зависимости от половой принадлежности ПЗР левой доли был больше, чем у астеников ( $p = 0,0004$  у мужчин,  $p = 0,00000005$  у женщин) и нормостеников ( $p =$



Определяемые размеры левой (а) и правой (б) доли. Зеленым пунктиром отмечен ПЗР, белым – ТХД, желтым – ККР (а); зеленым пунктиром отмечен ПЗР, голубым – КККР max, желтым – ККР, белым – вспомогательная линия для измерения ККР (б)

The defined dimensions of the liver left (a) and right lobe(б). The anteroposterior diameter is marked in green, the thickness of the caudate lobe – in white, the craniocaudal diameter – in yellow (a); the anteroposterior diameter is marked in green, the oblique craniocaudal maximum – in blue, the craniocaudal diameter – in yellow, an auxiliary line for measuring craniocaudal diameter – in white (б)

= 0,00000001 у мужчин и  $p = 0,013$  у женщин). ПЗР левой доли у женщин-нормостеников больше, чем у астеников ( $p = 0,0001$ ), ККР левой доли у мужчин-гиперстеников меньше, чем у астеников ( $p = 0,03$ ) и нормостеников ( $p = 0,002$ ). У астеников ПЗР и ККР левой доли у мужчин значительно больше, чем у женщин соответствующего типа ( $p = 0,026$  и  $p = 0,04$ , соответственно). У гиперстени-

ков по размерам отличается только ПЗР левой доли при учете половой принадлежности ( $p = 0,002$ ). У мужчин и женщин гиперстенического типа телосложения ПЗР правой доли больше, чем у астеников (см. таблицу) ( $p = 0,023$  для мужчин и  $p = 0,0002$  для женщин). Кроме того, у мужчин-гиперстеников ПЗР правой доли больше, чем у нормостеников ( $p = 0,0001$ ), а у женщин наблюдается

Линейные размеры печени, мм  
Linear dimensions of the liver, mm

Размер	Пол	Астеники	Нормостеники	Гиперстеники
Левая доля				
ПЗР	Мужчины	72 [67,5; 79]	73 [69; 82]	90*. <sup>#</sup> [81; 97]
	Женщины	61 [54; 66,5]	69* [66; 74]	79*. <sup>#</sup> [75; 84]
ТХД	Мужчины	22 [18; 25,5]	23 [19; 24]	24,5 [21; 26]
	Женщины	21 [18; 23]	22,5 [20; 25,5]	21 [19; 25]
ККР	Мужчины	99 [87,5; 104]	91 [82; 100]	83*. <sup>#</sup> [67; 90]
	Женщины	87 [79; 102,5]	91,5 [77; 99]	81 [69; 94]
Правая доля				
ПЗР	Мужчины	115 [110; 123,5]	117 [111; 123]	130*. <sup>#</sup> [120; 141]
	Женщины	108 [102,5; 116]	114,5* [111; 122]	119* [115; 125]
КККР max	Мужчины	156 [147; 169]	157 [151; 164]	164 [153; 172]
	Женщины	156 [143; 165]	159 [148; 166]	149 [146; 155]
ККР	Мужчины	151 [140,5; 168]	150 [140; 155]	152,5 [136; 162]
	Женщины	147 [129,5; 153]	148 [140; 157]	137 [134; 149]

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – астеников, # – нормостеников.

разница между астениками и нормостениками ( $p = 0,002$ ). У мужчин-гиперстеников все три исследуемых размера правой доли значимо больше, чем у женщин соответствующего типа (для ПЗР  $p = 0,008$ , для КККР  $\max p = 0,003$ , для ККР  $p = 0,016$ ).

Е.В. Чаплыгина и соавт. указывают, что для оценки состояния органов гепатобилиарной системы должны учитываться пол и соматотип исследуемых [29]. Мы полностью разделяем эту точку зрения, однако для измерений линейных размеров печени авторы использовали другую визуализационную методику (спиральную компьютерную томографию органов брюшной полости), и тип конституции определялся по методике, отличной от нашей (Л. Риса и Х. Ю. Айзенка, 1945). Несмотря на это, в наших работах совпали следующие данные: ПЗР обеих долей наибольших значений достигали у лиц пикнического (гиперстенического) типа телосложения [30]. В то же время по ККР правой и левой долей результаты наших исследований разнятся, и вопрос о воспроизводимости размеров печени, полученных при УЗИ и компьютерной томографии, остается открытым [31, 32].

Данные по ПЗР правой доли совпали с результатами работ Н. Pietri et al. [14] и М. Boscaini et al. [33], в которых проводилось УЗИ, где у гиперстеников это также максимальный размер, а у астеников – минимальный. Однако авторы не изучали зависимость размеров печени от половой принадлежности. По ККР правой доли результаты наших исследований разнятся с данными [33], согласно которым у астеников (эктоморфов) ККР правой доли имеет наибольшие значения, у гиперстеников (эндоморфов) – наименьшие. Возможно, это связано с меньшей выборкой (75 человек) и с тем, что исследуемые были разделены на три морфотипа по ультразвуковому строению печени, а не по антропометрическим параметрам. Отметим, что результаты работ [30] и [33] по ККР правой доли тоже не совпадают между собой.

Интересно, что в исследовании С. Niederau et al. [34], выборка в котором составила 1000 человек, получены сходные с нашими данные при УЗИ по ПЗР правой доли печени, однако исследуемые были разделены всего на две группы (с массой тела менее 50 кг и более 95 кг). В группе легковесных людей значения ПЗР правой доли были наименьшими, а в группе тяжеловесных людей – наибольшими. В некоторых работах утверждается, что именно ПЗР правой доли является самым чувствительным и прогностическим размером, существенно изменяющимся у пациентов с патологией печени [9, 35]. Кроме того, ранее показано, что ПЗР обеих долей имеет высокую

внутри- и межисследовательскую воспроизводимость при проведении УЗИ [36, 37].

## **Заключение**

ПЗР обеих долей у мужчин-гиперстеников больше, чем у нормостеников, у женщин-нормостеников больше, чем у астеников. При этом у гиперстеников, как у мужчин, так и у женщин, ПЗР обеих долей больше, чем у астеников. ККР левой доли – это размер, который у мужчин-гиперстеников значимо меньше, чем у астеников и нормостеников. Разница в линейных размерах в пользу мужчин наблюдается преимущественно у гиперстеников (ПЗР левой доли и ПЗР, ККР и КККР  $\max$  правой доли); у мужчин-астеников ККР левой доли значимо больше, чем у женщин соответствующего типа. Для нормостеников значимых отличий в размерах печени по половой принадлежности не выявлено. Важно обращать внимание на ПЗР обеих долей, так как данные размеры оказались наиболее антропометрически и конституционально зависимыми.

## **Список литературы / References**

1. Романова Е.И., Красавцев Е.Л. Дифференциальная диагностика заболеваний печени: учеб.-метод. пособие по инфекционным болезням для студентов 4, 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов и врачей-инфекционистов. Гомель: ГомГМУ, 2014. 60 с.  
Romanova E.I., Krasavtsev E.L. Differential diagnostics of liver diseases: a teaching aid on infectious diseases for 4th, 5th, and 6th-year students of all faculties of medical universities and infectious disease specialists. Gomel, 2014. 60 p. [In Russian].
2. El-Hussieny M.S., El-Masry S.A., Hassan N.E. Estimation of anthropometric measurements on sonographic estimation of false hepatomegaly among healthy adult men. *J. Arab. Soc. Med. Res.* 2021;16(1):51–56. doi: 10.4103/jasmr.jasmr\_32\_20
3. Huang Y., Zheng Y., Zhang C., Zhong S. Ultrasound assessment of the relevance of liver, spleen, and kidney dimensions with body parameters in adolescents. *Comput. Math. Methods Med.* 2022; 2022:9150803. doi: 10.1155/2022/9150803
4. Фатеев И.Н. Прижизненная синтопия печени в зависимости от возраста и пола по результатам магнитно-резонансно-томографического метода исследования. *West Kazakhstan Medical Journal.* 2023;65(2):96–101. doi: 10.24412/2707-6180-2023-65-96-101  
Fateyev I.N. Lifetime liver syntopia depending on age and gender according to the magnetic resonance imaging method results. *West Kazakhstan Medical Journal.* 2023;65(2):96–101. [In Russian]. doi: 10.24412/2707-6180-2023-65-96-101

5. Gao J., Flick A., Allen A., Krasnoff M., Kinder D., Nguyen T. Variability in liver size measurements using different view angles in ultrasound imaging. *J. Ultrasound Med.* 2024;43(12):2345–2355. doi: 10.1002/jum.16570
6. Loloi J., Patel A., McDevitt P., Bruno M.A., Riley T. How strongly do physical examination estimates and ultrasonographic measurements of liver size correlate? A prospective study. *Am. J. Med.* 2019;132(1):103–108. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.012
7. Kromrey M.L., Ittermann T., vWahsen C., Plockeck V., Seppelt D., Hoffmann R.T., Heiss P., Kühn J.P. Reference values of liver volume in Caucasian population and factors influencing liver size. *Eur. J. Radiol.* 2018;106:32–37. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.07.005
8. Rashid A., Ali A., Zulfiqar T. Normal liver size in adults without suspicion of liver disease analyzing the variable (age, weight, and height) that has good correlation. *Med. Sci. J. Adv. Res.* 2022;3(3):129–133. doi: 10.46966/msjar.v3i3.53
9. Seppelt, D., Ittermann, T., Kromrey M.L., Kolb C., vWahsen C., Heiss P., Völzke H., Hoffmann R.T., Kühn J.P. Simple diameter measurement as predictor of liver volume and liver parenchymal disease. *Sci. Rep.* 2022;12(1):1257. doi: 10.1038/s41598-022-04825-8
10. Опрышко И.А., Изранов В.А., Гордова В.С., Шушвал М.С., Степанын С.А., Абдужабборов Х. Ультразвуковое исследование печени post mortem: есть ли изменения размеров после вскрытия? *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(5):80–87. doi: 10.18699/SSMJ20240509
11. Opryshko I.A., Izranov V.A., Gordova V.S., Shushval M.S., Stepanyan S.A., Abdujabborov K. Ultrasound examination of the liver *post mortem*: are there any changes in size after autopsy? *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(5):80–87. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240509
12. Linguraru M.G., Sandberg J.K., Jones E.C., Petrick N., Summers R.M. Assessing hepatomegaly: automated volumetric analysis of the liver. *Acad. Radiol.* 2012;19(5):588–598. doi: 10.1016/j.acra.2012.01.015
13. Halpern S., Coel M., Ashburn W., Alazraki N., Littenberg R., Hurwitz S., Green J. Correlation of liver and spleen size. Determinations by nuclear medicine studies and physical examination. *Arch. Intern. Med.* 1974;134(1):123–124.
14. Wolf D.C. Evaluation of the size, shape, and consistency of the liver. In: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths, 1990. 478–481.
15. Pietri H., Boscaini M., Berthezene P., Durbec J.P., Cros R., Sarles H. Hepatic morphotypes. Their statistical individualization using ultrasonography. *J. Ultrasound Med.* 1988;7(4):189–196. doi: 10.7863/jum.1988.7.4.189
16. da Silva R.M., Pereira R.B., Siqueira M.V. Correlation between clinical evaluation of liver size versus ultrasonography evaluation according to body mass index (BMI) and biotypes. *Rev. Med. Chil.* 2010;138(12):1495–1501.
17. Esmeal M.E., Khalid N.H. Correlation between size of left lobe of the liver and body characteristic among Sudanese patients 2018-2019. *Int. J. Res. Granthaalayah.* 2019;7(11):19–27. doi: 10.29121/granthaalayah.v7.i11.2020.330
18. Dorostghol M., Gharibvand M.M., Hanafi M.G., Motamedfar A. Comparison of size of the liver between patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy controls. *J. Family Med. Prim. Care.* 2024;13(2):425–430. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_94\_23
19. Stepanyan I.A., Izranov V.A., Gordova V.S., Stepanyan S.A. What anthropometric parameters affect the linear dimensions of left liver lobe? *Arch. EuroMedica.* 2021;11(6):47–49. doi: 10.35630/2199-885X/2021/11/6.12
20. Stepanyan I.A., Izranov V.A., Gordova V.S., Stepanyan S.A. Anthropometric parameters affecting the linear dimensions of the right liver lobe. *Arch. EuroMedica.* 2022;12(1):16–18.
21. Patzak M., Porzner M., Oeztuerk S., Mason R.A., Wilhelm M., Graeter T., Kratzer W., Haenle M.M., Akinli A.S. Assessment of liver size by ultrasonography. *J. Clin. Ultrasound.* 2014;42(7):399–404. doi: 10.1002/jcu.22151
22. Singh T., Singla B. Clinical and sonographic estimation of liver span in normal healthy adults. *Int. J. Med. Res Health Sci.* 2017;6(1):94–97.
23. Riestra-Candelaria B.L., Rodriguez-Mojica W., Jorge J.C. Anatomical criteria to measure the adult right liver lobe by ultrasound. *Sonography.* 2018;5(4):181–186. doi: 10.1002/sono.12162
24. Özmen Z., Aktaş F., Özmen Z.C., Almus E., Demir O. Ultrasound measurement of liver longitudinal length in a North Anatolian population: A community-based study. *Niger J. Clin. Pract.* 2018;21(5):653–657. doi: 10.4103/njcp.njcp\_68\_17
25. Stepanyan I., Izranov V., Gordova V., Rohwein R., Stepanyan S. Magnetic resonance and ultrasound imaging: do the linear liver measurements differ in men and women? *Arch. EuroMedica.* 2020;10(3):48–50. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.11
26. Басий Р.В., Васильев В.А., Селиванова Е.С. Особенности размеров печени у женщин и мужчин зрелого возраста в зависимости от соматотипа. *Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова.* 2020;18(3):17–21.
27. Basiy R.V., Vasilyev V.A., Selivanova E.S. Feature of liver size in women and men of mature age depending on the somatotype. *Morphologicheskij almanakh imeni Vladimira Georgievicha Koveshnikova = V.G.*

*Koveshnikov Morphological Almanac.* 2020;18(3):17–21. [In Russian].

26. Мершалова А.А., Бородина Г.Н., Елясин П.А., Марченко А.А. Конституциональная и индексная оценка физического развития молодых людей Алтайского края. *Ж. анат. и гистопат.* 2023;12(3):49–56. doi: 10.18499/2225-7357-2023-12-3-49-56

Mershalova A.A., Borodina G.N., Elyasin P.A., Marchenko A.A. Constitutional and index assessment of the physical development of young people in the Altai Krai. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2023;12(3):49–56. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2023-12-3-49-56

27. Степанян И.А., Изранов В.А., Гордова В.С., Белецкая М.А., Палванова У.Б. Ультразвуковое исследование печени: поиск наиболее воспроизводимой и удобной в применении методики измерения косоугольного краниокаудального размера правой доли. *Луч. диагност. и терапия.* 2020;11(4):68–79. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-4-68-79

Stepanyan I.A., Izranov V.A., Gordova V.S., Beletskaya M.A., Palvanova U.B. Ultrasound examination of the liver: the search for the most reproducible and easy to operate measuring method of the right lobe oblique craniocaudal diameter. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2020;11(4):68–79. [In Russian]. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-4-68-79

28. Dietrich C.F., Tuma J., Badea R. Ultrasound of the liver. EFSUMB – European Course Book. Student Edition, 2013. 64 p.

29. Чаплыгина Е.В., Губарь А.С., Климова С.И., Литвинова Л.В. Зависимость объема печени от соматотипа и пола обследуемого. *Фундам. исслед.* 2013;7(2):445–450.

Chaplygina E.V., Gubar A.S., Klimova S.I., Litvinova L.V. The dependence of volume of the liver from somatotype and gender of the patient. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental research.* 2013;7(2):445–450. [In Russian]

30. Чаплыгина Е.В., Губарь А.С. Значения линейных параметров печени в связи с типом телосложения обследуемых лиц. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2014;9(4):356–359. doi: 10.14300/mnnc.2014.09099.

Chaplygina E.V., Gubar A.S. Connection linear parameters of liver with individual somatotype. *Medit-sinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of*

*North Caucasus.* 2014;9(4):356–359. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2014.09099.

31. Borchert D., Schuler A., Muche R., Haenle M.M., Akinli A.S., Arnold F., Kratzer W., Pauls S. Comparison of panorama ultrasonography, conventional B-mode ultrasonography, and computed tomography for measuring liver size. *Ultraschall Med.* 2010;31(1):31–36. doi: 10.1055/s-2008-1109309

32. Seppelt D., Kromrey M.L., Ittermann T., Kolb C., Haubold A., Kampfrath N., Fedders D., Heiss P., Hoberück S., Hoffmann R.T., Kühn J.P. Reliability and accuracy of straightforward measurements for liver volume determination in ultrasound and computed tomography compared to real volumetry. *Sci. Rep.* 2022;12(1):12465. doi: 10.1038/s41598-022-16736-9

33. Boscaini M., Pietri H. Determination of a hepatic volumetric index by ultrasonic scanning. *Surg. Endosc.* 1987;1(2):103–107. doi:10.1007/BF00312695

34. Niederau C., Sonnenberg A., Müller J.E., Erckenbrecht J.F., Scholten T., Fritsch W.P. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. *Radiology.* 1983;149(2):537–540. doi: 10.1148/radiology.149.2.6622701

35. Simon G., Heckmann V., Toth D., Pauka D., Petrus K., Molnar T.F. The effect of hepatic steatosis and fibrosis on liver weight and dimensions. *Leg. Med. (Tokyo).* 2020;47:101781. doi: 10.1016/j.legalmed.2020.101781

36. Childs J.T., Esterman A.J., Thoires K.A. Ultrasound measurements of the liver: an intra and inter-rater reliability study. *Australas. J. Ultrasound Med.* 2014;17(3):113–119. doi: 10.1002/j.2205-0140.2014.tb00026.x

37. Степанян И.А., Изранов В.А., Гордова В.С., Белецкая М.А., Степанян С.А. Внутри- и межисследовательская воспроизводимость показателей линейных размеров печени при ультразвуковом исследовании. *Луч. диагност. и терапия.* 2020;11(3):73–81. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-3-73-81

Stepanyan I.A., Izranov V.A., Gordova V.S., Beletskaya M.A., Stepanyan S.A. Intra- and inter-research reproducibility of linear liver measurements by ultrasound examination. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2020;11(3):73–81. [In Russian]. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-3-73-81

**Сведения об авторах:**

**Опрышко Ирина Андраниковна**, ORCID: 0000-0002-5450-6272, e-mail: lublumedicinu@mail.ru  
**Изранов Владимир Александрович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6440-5889, e-mail: izranov@mail.ru  
**Степанова Валентина Сергеевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5109-9862, e-mail: crataegi@rambler.ru  
**Степанян Степан Андраникович**, ORCID: 0000-0002-9653-0959, e-mail: nomen.medici@mail.ru  
**Опрышко Никита Сергеевич**, ORCID: 0000-0001-5337-1540, e-mail: nik\_ybr@mail.ru

**Information about the authors:**

**Irina A. Opryshko**, ORCID: 0000-0002-5450-6272, e-mail: lublumedicinu@mail.ru  
**Vladimir A. Izranov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6440-5889, e-mail: izranov@mail.ru  
**Valentina S. Stepanova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5109-9862, e-mail: crataegi@rambler.ru  
**Stepan A. Stepanyan**, ORCID: 0000-0002-9653-0959, e-mail: nomen.medici@mail.ru  
**Nikita S. Opryshko**, ORCID: 0000-0001-5337-1540, e-mail: nik\_ybr@mail.ru

*Поступила в редакцию 19.08.2025*

*После доработки 09.11.1015*

*После повторной доработки 26.03.2026*

*Принята к публикации 26.03.2026*

*Received 19.08.2025*

*Revision received 09.11.1015*

*Second revision received 26.03.2026*

*Accepted 26.03.2026*

## Особенности ультраструктурной организации роговицы крыс после ультрафиолетового кросслинкинга

М.М. Бикбов<sup>1</sup>, А.Р. Халимов<sup>1</sup>, Н.Е. Шевчук<sup>1</sup>, А.И. Лебедева<sup>2</sup>, Л.А. Мусина<sup>2</sup>,  
Л.И. Гилемзянова<sup>1</sup>, И.Д. Валишин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,  
Уфимский НИИ глазных болезней  
450080, г. Уфа, ул. Пушкина, 90

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,  
Всероссийский центр глазной и пластической хирургии  
450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, 67/1

### Резюме

Ультрафиолетовый (УФ) кросслиндинг (сшивание) роговицы – метод лечения прогрессирующих дегенераций роговой оболочки, в частности, кератоконуса. Данная технология предполагает воздействие на роговицу УФ-излучения (370 нм) с фотосенсибилизатором (рибофлавин), которое индуцирует внутри- и межфибриллярные сшивки в волокнах коллагена. К настоящему времени остаются востребованными исследования, направленные на изучение фундаментальных аспектов этой технологии, в частности, изменений, происходящих в роговице на ультраструктурном уровне. Цель исследования – выявить особенности ультраструктурной организации роговицы крысы после стандартного УФ-кросслинкинга с рибофлавином и декстраном. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на 10 крысах (20 глаз) в двух группах: 1-я – интактная (контроль), 2-я – опытная, где проведен стандартный с дезэпителизацией УФ-кросслиндинг с раствором рибофлавина и декстрана. УФ-облучение (3 мВт/см<sup>2</sup>, 10 мин) выполняли с помощью устройства «УФалинк» с длиной волны 370 нм. Срок наблюдения – 14 и 30 сут. Материал для гистологического и электронно-микроскопического исследования готовили по традиционной методике. **Результаты.** Установлено, что структура переднего эпителия роговицы после УФ-кросслинкинга была полностью восстановлена. Эпителиальные клетки базального слоя посредством полудесмосом прикреплялись к передней пограничной пластинке, наблюдаемой в виде однородной полосы средней оптической плотности. Определялись кератоциты, сохранившие свою целостность. Коллагеновые волокна стромальной пластинки компактно лежали ровными параллельными рядами, их внешний вид в целом не отличался от морфологической картины интактных животных, при этом отмечались участки стромы с признаками уплотненности. Эндотелий визуализировали в виде монослоя из светлых клеток с темными ядрами на десцеметовой мембране. На некоторых гистопрепаратах клетки заднего эпителия роговицы имели в цитоплазме признаки проявления слабых дистрофических изменений в виде вакуолизации отдельных митохондрий, возможно, являющихся следствием УФ-облучения роговой оболочки. **Заключение.** Гистологические и электронно-микроскопические исследования роговицы крысы после УФ-кросслинкинга показали отсутствие выраженных патологических изменений в структурах роговой оболочки глаза. Роговица опытных глаз крыс практически полностью восстановилась в течение месяца и имела участки с признаками уплотнения коллагеновой структуры.

**Ключевые слова:** ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы, морфологические исследования роговицы, ультраструктурный анализ роговицы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

**Автор для переписки.** Халимов А.Р., e-mail: azrakhal@yandex.ru

**Для цитирования.** Бикбов М.М., Халимов А.Р., Шевчук Н.Е., Лебедева А.И., Мусина Л.А., Гилемзянова Л.И., Валишин И.Д. Особенности ультраструктурной организации роговицы крыс после ультрафиолетового кросслинкинга. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):40–49. doi: 10.18699/SSMJ20260304

## Features of ultrastructural organization of the rat cornea after corneal crosslinking

M.M. Bikbov<sup>1</sup>, A.R. Khalimov<sup>1</sup>, N.E. Shevchuk<sup>1</sup>, A.I. Lebedeva<sup>2</sup>, L.A. Musina<sup>2</sup>,  
L.I. Gilemzyanova<sup>1</sup>, I.D. Valishin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia, Ufa Eye Research Institute  
450080, Ufa, Pushkina st., 90

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia, Russian Center for Eye and Plastic Surgery  
450075, Ufa, Rikharda Zorge st., 67/1

### Abstract

Corneal crosslinking (CXL) is a method of treating progressive corneal degenerations, in particular, keratoconus. This technology involves exposing the cornea to UV radiation (370 nm) with a photosensitizing agent (riboflavin). CXL induces formation of intra and interfibrillary bonds in collagen fibers. The effectiveness of CXL has been confirmed by numerous clinical observations. However, research aimed at studying the fundamental aspects of this technology, in particular, changes occurring in the cornea at the ultrastructural level, remains in demand. Aim of the study was to identify features of the ultrastructural organization of the rat cornea after standard CXL with riboflavin and dextran. **Material and methods.** The trials were conducted on 10 rats (20 eyes) in 2 groups: 1<sup>st</sup> – intact (control), 2<sup>nd</sup> – experimental, where standard CXL with riboflavin and dextran solution was performed. UV irradiation (3 mW/cm<sup>2</sup>, 10 min) was performed using «UFalink» device (370 nm). The observation period – 14 and 30 days. The material for histological and electron microscopic examination was prepared using the traditional method. **Results.** The structure of the anterior corneal epithelium was completely restored after CXL. Keratocytes that had retained their integrity were identified. The collagen fibers of the stromal lamellae were compactly arranged in even, parallel rows and, in their overall appearance, did not differ from the morphological picture in intact animals; however, areas of the stroma with signs of increased density were noted. The endothelium was visualized as a monolayer of light cells with dark nuclei on the Descemet's membrane. In some histology specimens, the cells of the corneal endothelium showed signs of mild dystrophic changes in the cytoplasm, such as vacuolation of individual mitochondria, possibly resulting from UV exposure to the cornea. **Conclusions.** Histological and electron microscopic examination of the rat cornea after CXL showed no pronounced pathological changes in the corneal structures. The rat corneas restored almost completely within one month and exhibited areas with signs of collagen structure densification.

**Key words:** corneal crosslinking, morphological studies of the cornea, ultrastructural analysis of the cornea.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was funded by the Grant from the Russian Science Foundation No. 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

**Correspondence author.** Khalimov A.R., e-mail: azrakhal@yandex.ru

**Citation.** Bikbov M.M., Khalimov A.R., Shevchuk N.E., Lebedeva A.I., Musina L.A., Gilemzyanova L.I., Valishin I.D. Features of ultrastructural organization of the rat cornea after corneal crosslinking. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):40–49. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260304

### Введение

Ультрафиолетовый (УФ) кросслиндинг (сшивание) роговичного коллагена – метод лечения прогрессирующих дегенераций роговой оболочки, в частности, кератоконуса [1, 2]. Данная технология предполагает воздействие на роговицу УФ-излучения длиной волны 370 нм с фотосенсибилизатором (рибофлавин), которое индуцирует внутри- и межфибрилярные сшивки в волокнах коллагена за счет образующихся активных форм рибофлавина и кислорода [3]. В результате

применения УФ-кросслинкинга приостанавливается прогрессирование эктатического процесса, стабилизируются опорные свойства роговицы и рефракционные показатели глаза [4].

В настоящее время при выполнении УФ-кросслинкинга в качестве фотосенсибилизатора используется, как правило, раствор, содержащий 0,1 % рибофлавина с 20 % декстрана. В России для этих целей применяется отечественный препарат «Декстралинк». Окулярные инстиляции такого раствора помимо фотосенсибилизирующего и фотопротекторного эффекта, опосредованного

рибофлавином, оказывают также противооперационное (обезвоживающее) действие на роговицу, вместе с тем сопровождающееся интраоперационным снижением толщины стромы [5]. Это обстоятельство необходимо учитывать при выполнении процедуры УФ-кросслинкинга у пациентов с истонченной роговицей (толщиной менее 450 мкм).

Эффективность методики УФ-кросслинкинга [6–8], как и нежелательные последствия процедуры [9], подтверждены многочисленными клиническими наблюдениями. Однако остаются востребованными исследования с использованием современных методов, направленных на изучение фундаментальных аспектов этой уникальной технологии, в частности, изменений, происходящих в роговице на ультраструктурном уровне [10]. Это позволит повысить эффективность процедуры и минимизировать последствия индуцированных кросслинкингом осложнений. Цель исследования – выявить особенности ультраструктурной организации роговицы крысы после стандартного УФ-кросслинкинга с рибофлавином и декстраном.

### **Материал и методы**

Исследование выполнено на 10 крысах (20 глаз) линии Вистар массой 280–320 г. Правые глаза животных были опытными (2-я группа), левые оставались интактными (1-я группа). На опытных глазах выполняли УФ-кросслиндинг роговицы с раствором фотосенсибилизатора «ДЕКСТРАЛИНК» (0,1 % рибофлавина мононуклеотида, 20 % декстрана 450–550 кДа). Модель стандартного УФ-кросслинкинга роговичного коллагена воспроизводили под общим наркозом (золетил/ксилазин внутримышечно) и местной анестезией (глазные капли «Инокаин»). Деэпителизацию выполняли микрохирургическим шпателем на участке роговицы диаметром 3 мм. Роговицу облучали УФ-А с помощью прибора «УФалинк» (длина волны 370 нм, мощность излучения 3 мВт/см<sup>2</sup>, продолжительность 10 минут). Параметры УФ-воздействия были применены исходя из толщины роговицы крыс [11]. В послеоперационном периоде один раз в день в течение трех дней закапывали левофлоксацин.

Для проведения гистологического исследования на 14-е и 30-е сутки животных выводили из эксперимента передозировкой паров эфира. После энуклеации глазные яблоки помещали в 10%-й нейтральный формалин, в последующем их разрезали посередине вдоль сагиттальной оси. Гистоматериал обезвоживали с помощью спиртов возрастающей концентрации, затем заливали в парафин по общепринятой методике. С исполь-

зованием микротомы RM 2145 (Leica Biosystems GmbH, ФРГ) готовили гистологические срезы, окрашивание которых осуществляли гематоксилином и эозином или по ван Гизону.

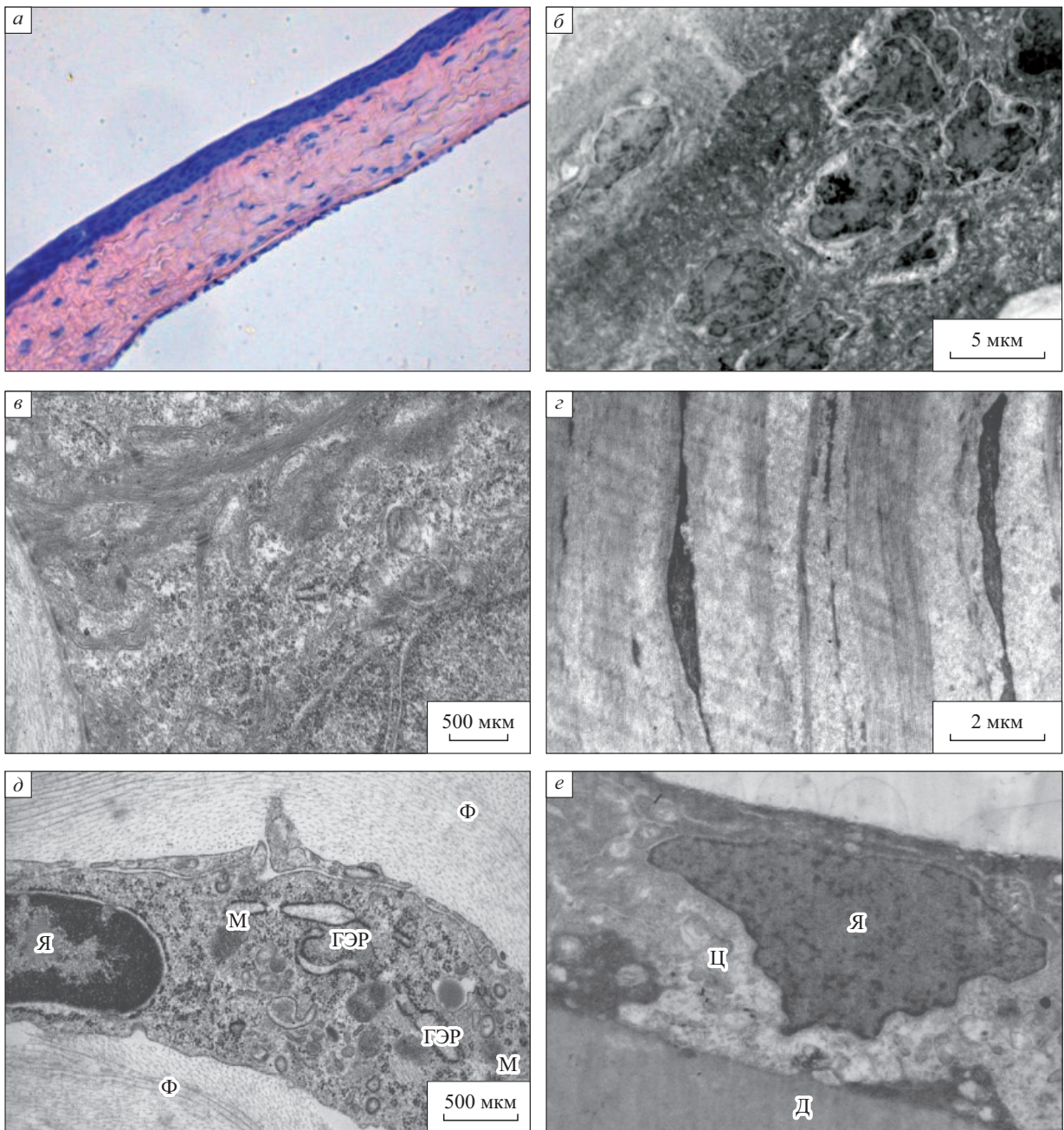
Для электронномикроскопического исследования кусочки тканей фиксировали в 2,5%-м глутаральдегиде, приготовленном на какодилатном буфере (pH 7,2–7,4) с дофиксацией 1%-м раствором тетроксидом осмия. Обезвоженный материал заливали в эпон-812 по общепринятой методике. Полутонкие срезы (1 мкм) окрашивали толуидиновым синим. На срезах выбирали участки для электронно-микроскопического исследования. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме EM UC7 (Leica Biosystems GmbH). Ультратонкие срезы контрастировали 2%-м раствором ацетата уранила, цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали под трансмиссионным микроскопом JEM-1011 (Jeol, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

### **Результаты и их обсуждение**

Гистологически передний эпителий роговицы интактных крыс состоял из базального, шиповатого и поверхностного слоев, клетки которых плотно прилегали друг к другу. Под корнеальным эпителием визуализировали роговичные пластинки, расположенные параллельно. Последние состояли из коллагеновых волокон, между которыми определяли кератоциты с характерной вытянутой формой. На внутренней стороне стромы идентифицировалась десцеметова оболочка в виде сплошной ленты, за которой располагался однослойный ряд эндотелиальных клеток с темными ядрами.

Ультраструктурный анализ роговой оболочки интактной крысы показал следующее. Роговицу покрывал многослойный неороговевающий эпителий, включающий базальный, промежуточный и поверхностный слои (рис. 1, а). Базальный слой представлял собой клетки полигональной формы, к которому прилегали поверхностные уплощенные эпителиоциты. Призматические эпителиальные клетки базального слоя крепились к базальной мембране посредством полудесмосомных, а между собой – за счет боковых десмосомных соединений.

В цитоплазме клеток эпителия находили все клеточные органеллы: значительное количество рибосом и полирибосом, мелкие митохондрии, гранулы гликогена, а также множество тонких микрофиламентов (рис. 1, б). Под эпителием четко визуализировалась передняя пограничная пластинка (боуменова оболочка) в виде гомогенной полосы из беспорядочно расположенных



**Рис. 1.** Роговица интактной крысы: гистологический препарат (окраска гематоксилином и эозином, увел.  $\times 100$ ) (а); ультраструктура переднего эпителия (электронная микрофотография, увел.  $\times 2000$ ) (б); ультраструктура фрагмента базальной клетки переднего эпителия в области боуеновой мембраны (электронная микрофотография, увел.  $\times 8000$ ) (в); ультраструктура стромальной основы (электронная микрофотография, увел.  $\times 4000$ ) (г); ультраструктура стромы (Я – ядро кератоцита, ГЭР – каналы гранулярного эндоплазматического ретикулума, М – митохондрии, Ф – фибриллы роговичных пластинок) (электронная микрофотография, увел.  $\times 8000$ ) (д); ультраструктура заднего эпителия (Я – ядро эндотелиальной клетки, Ц – цитоплазма эндотелиальной клетки, Д – десцеметова мембрана) (электронная микрофотография, увел.  $\times 4000$ ) (е)

**Fig. 1.** Cornea of the intact rat: histological specimen (hematoxylin and eosin staining, magn.  $\times 100$ ) (a); ultrastructure of the anterior epithelium (electron micrograph, magn.  $\times 2000$ ) (b); ultrastructure of a basal cell fragment of the anterior epithelium in the region of the Bowman's membrane (electron micrograph, magn.  $\times 8000$ ) (c); ultrastructure of the corneal stromal base (electron micrograph, magn.  $\times 4000$ ) (d); ultrastructure of the corneal stroma (Я – the keratocyte nucleus, ГЭР – channels of the granular endoplasmic reticulum, М – mitochondria, Ф – fibrils of the corneal lamellae (electron micrograph, magn.  $\times 8000$ ) (e); ultrastructure of the posterior epithelium of the cornea (Я – nucleus of the endothelial cell, Ц – cytoplasm of the endothelial cell, Д – the Descemet's membrane (electron micrograph, magn.  $\times 4000$ ) (e)

фибрилл коллагена, погруженных в основное вещество. Под мембраной Боумена определяли собственное вещество роговицы – строму, представляющую собой последовательно расположенные, плотно прилежащие роговичные пластинки (рис. 1, *з*), которые состояли из параллельных пучков коллагеновых фибрилл. В строме располагались кератоциты веретенообразной формы с темными ядрами. В отдельных клетках хорошо визуализировались клеточные органеллы (рис. 1, *д*). Цитоплазма кератоцитов содержала вытянутые канальца гранулярного эндоплазматического ретикулула со связанными гранулами рибосом, а также множество гранул свободных рибосом и полирибосом, светлые овальные небольшие митохондрии.

Заднюю поверхность стромальной основы роговицы интактной крысы ограничивала бесструктурная задняя пограничная пластинка (десцеметова мембрана), выстланная однорядным слоем гексагональных эндотелиальных клеток вытянутой формы (рис. 1, *е*). Ядра эндотелиоцитов были оптически темные, а по форме – продолговатые с неровными краями. В свою очередь цитоплазма включала характерные клеточные органеллы: мелкие округлые митохондрии со светлым митохондриальным матриксом, единичные каналы гранулярного эндоплазматического ретикулула и многочисленные везикулы разных размеров.

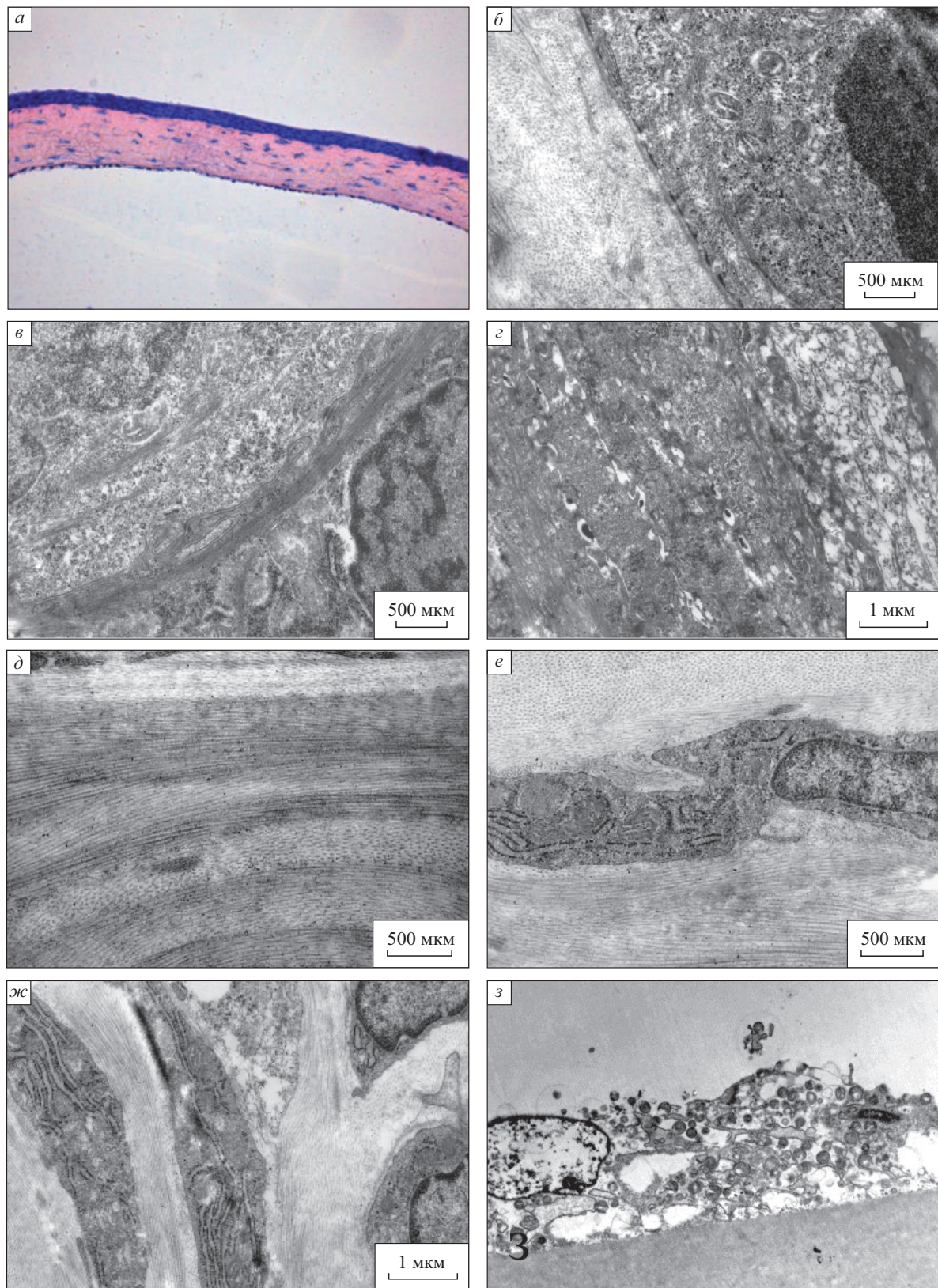
Необходимо отметить, что в опытной группе животных нами применен стандартный протокол УФ-кросслинкинга, который включал механическое удаление эпителия роговицы крысы диаметром около 3 мм. В последующем полное восстановление эпителия роговицы животных (крысы, кролики) происходит, как правило, на 2-4-е сутки. В ходе выполнения УФ-кросслинкинга роговицы с раствором «ДЕКСТРАЛИНК» на правых глазах крыс интраоперационные осложнения отсутствовали. В последующем при биомикроскопии (на 7-е, 14-е сутки) послеоперационных расстройств, в том числе воспалительного характера, не наблюдали.

Анализ структуры роговой оболочки крыс во 2-й группе показал следующее. На 14-е сутки не выявлено патологических изменений в виде набухания или деструкции стромы, признаков повреждения эпителия (рис. 2, *а*). Возможно, отсутствие отека стромы в послеоперационном периоде связано с восстановлением коллагеновой структуры к сроку наблюдения 14 суток. Кроме того, нельзя исключить, что это является результатом противоотечного (обезвоживающего) эффекта раствора рибофлавина с декстраном, применяемого для проведения УФ-кросслинкинга роговицы.

Общая структура и направленность пучков коллагеновых волокон в стромальной пластинке по своему внешнему виду не отличались от морфологической картины интактных животных. В волокнах коллагена определялись веретеновидные очертания клеток – кератоцитов. Структура переднего эпителия роговицы полностью восстановлена. Передний плоский неороговевающий эпителий в виде нескольких слоев плотно лежал на боуменовой оболочке, а эндотелий в виде монослоя из светлых клеток с темными ядрами выявлялся на задней десцеметовой мембране.

На ультраструктурном уровне передний эпителий крыс на 14-е сутки после УФ-кросслинкинга имел строение, характерное для нормы, дифференцировались все слои клеток. Эпителиальные клетки базального слоя при помощи полудесмосом прикреплялись к передней пограничной пластинке (рис. 2, *б*), которая состояла из плотной однородной полосы средней оптической плотности. Базальные клетки кроме крупных темных ядер содержали в цитоплазме все характерные органеллы – округлые небольшие митохондрии, множество свободных рибосом и полирибосом, характерные пучки тонких микрофибрилл. Базальные клетки соединялись при помощи десмосомных и многочисленных витиеватых соединений (рис. 2, *в*). Над базальным клеточным слоем переднего эпителия располагались 2-3 ряда шиповатых клеток, которые имели обычную структуру. Поверхность эпителия выстилала несколько слоев уплощенных клеток (рис. 2, *з*). Признаков структурных изменений клеток шиповатого и поверхностного слоев не обнаруживали.

Определяли корнеальные пластинки основного вещества, располагающиеся ровными рядами, в которых были плотно уложены пучки коллагеновых фибрилл (рис. 2, *д*). Между пучками коллагеновых волокон стромы отчетливо визуализировались кератоциты, имеющие веретеновидную форму и характерную ультраструктуру (рис. 2, *е*). Цитоплазма кератоцитов включала вытянутые каналы гранулярного эндоплазматического ретикулула с рибосомами на их мембранах. Кроме этого в цитоплазме определяли свободные рибосомы, полисомы, округлые или овальные митохондрии. На некоторых участках стромы в поле зрения наблюдали по несколько кератоцитов (рис. 2, *ж*). Последние при этом демонстрировали признаки повышенной функциональной активности в виде значительного количества несколько расширенных каналов гранулярного эндоплазматического ретикулула и большого количества свободных рибосом. Пока не ясно, можно ли считать это следствием проведенной процедуры УФ-кросс-



**Рис. 2.** Роговица крысы на 14-е сутки после УФ-кросслинкинга с дезэпителизацией и инстилляциями 0,1%-го раствора рибофлавина с 20 % декстрана: гистологический препарат (окраска гематоксилином и эозином, увел.  $\times 100$ ) (а); сохранность ультраструктуры клеток базального слоя переднего эпителия (электронная микрофотография, увел.  $\times 8000$ ) (б); пальцеобразные соединения клеток базального слоя переднего эпителия (электронная микрофотография, увел.  $\times 10000$ ) (в); уплотненные поверхностные клетки периферического эпителия (электронная микрофотография, увел.  $\times 500$ ) (д); ультраструктура уплотненных поверхностных клеток периферического эпителия (электронная микрофотография, увел.  $\times 500$ ) (е); ультраструктура уплотненных поверхностных клеток периферического эпителия (электронная микрофотография, увел.  $\times 1000$ ) (ж); гистологический препарат (окраска гематоксилином и эозином, увел.  $\times 3$ ) (з).

реднего эпителия роговицы (электронная микрофотография, увел.  $\times 8000$ ) (з); плотная упаковка параллельно лежащих стромальных роговичных пластинок (электронная микрофотография, увел.  $\times 5000$ ) (д); кератоцит между роговичными пластинками (электронная микрофотография, увел.  $\times 5000$ ) (е); кератоциты и их отростки между роговичными пластинками (электронная микрофотография, увел.  $\times 8000$ ) (ж); клетки заднего эпителия на десцеметовой мембране (электронная микрофотография, увел.  $\times 6000$ ) (з)

**Fig. 2.** Cornea of the rat on day 14 after epi-off CXL with instillations of 0.1 % riboflavin with 20 % dextran: histological specimen of the cornea (hematoxylin and eosin staining, magn.  $\times 100$ ) (a); integrity of the ultrastructure in the basal layer cells of the anterior epithelium (electron micrograph, magn.  $\times 8000$ ) (б); finger-like interdigitations of the basal layer cells of the anterior epithelium (electron micrograph, magn.  $\times 10000$ ) (в); flattened superficial cells of the corneal anterior epithelium (electron micrograph, magn.  $\times 8000$ ) (г); dense packing of parallel stromal corneal lamellae (electron micrograph, magn.  $\times 5000$ ) (д); keratocytes located between the corneal lamellae (electron micrograph, magn.  $\times 5000$ ) (е); keratocytes and their processes between the corneal lamellae (electron micrograph, magn.  $\times 8000$ ) (ж); cells of the posterior epithelium on the Descemet's membrane (electron micrograph, magn.  $\times 6000$ ) (з)

линкинга, для этого необходимы дополнительные исследования.

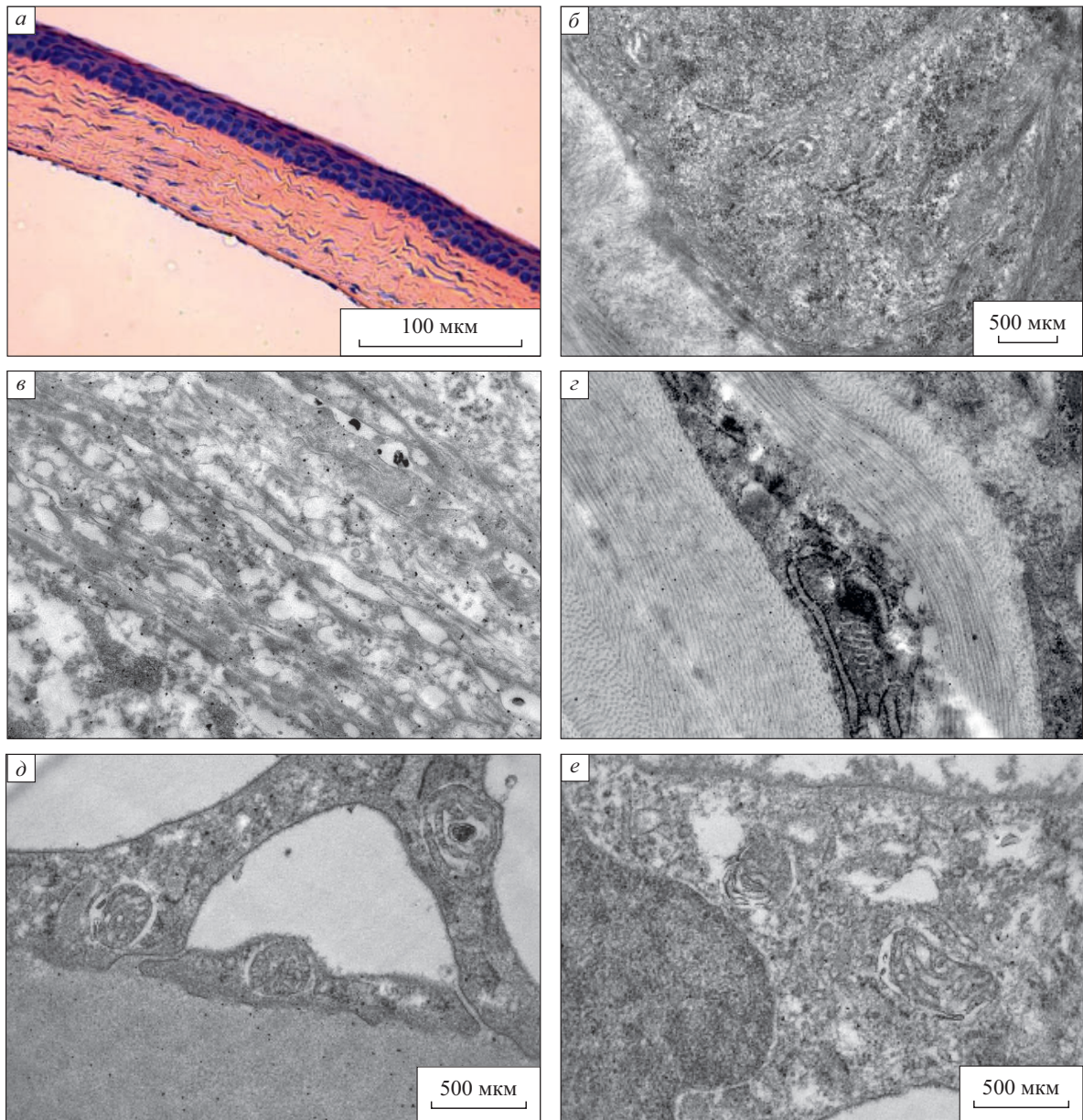
К задней поверхности соединительнотканной стромы прилежала десцеметова мембрана в виде однородной полоски ткани. С противоположной стороны десцеметову оболочку выстилал однорядный слой эндотелиальных клеток (рис. 2, з). Эндотелиоциты были незначительно вытянуты, содержали продолговатые крупные ядра и светлую цитоплазму. При этом в цитоплазме большого количества эндотелиальных клеток отмечали признаки незначительных дистрофических изменений в виде вакуолизации единичных митохондрий, возможно, являющихся следствием УФ-облучения роговой оболочки в процессе выполнения кросслинкинга.

В последующем на 30-е сутки после УФ кросслинкинга на гистологических препаратах роговой оболочки глаза крыс 2-й группы патоморфологических признаков в виде набухания коллагеновых волокон стромы не обнаруживали (рис. 3, а). Общая структура и направленность пучков коллагеновых волокон в строме сохранялись. Очертания кератоцитов стромы хорошо просматривались между параллельно лежащими роговичными пластинками. Структура переднего эпителия и эндотелия роговицы сохранялась. Передний эпителий детально визуализировался и располагался на слое Боумена, а задний однослойный эпителий прилегал к хорошо очерченной десцеметовой мембране. Электронно-микроскопически передний многослойный нероговевающий эпителий имел строение, соответствующее норме, определялись все клеточные слои. Контакт клеток базального слоя эпителия с боуменовой мембраной осуществлялся посредством полудесмоса. Передняя пограничная мембрана состояла из плотной однородной полосы средней оптической плотности. Базальные клетки кроме крупных темных ядер содержали в цитоплазме округлые митохондрии, множество

свободных рибосом и полирибосом, характерные пучки тонких микрофибрилл (рис. 3, б). Перечисленные органеллы придавали цитоплазме темный вид. Базальные клетки соединялись между собой при помощи плотных десмосом и многочисленных пальцеобразных соединений. В следующем слое плотно лежали 2–3 слоя шиповатых клеток с типичной для них структурой, а поверхность роговицы покрывали несколько слоев сильно уплощенных поверхностных клеток (рис. 3, в). Признаков структурных изменений клеток шиповатого и поверхностного слоев не наблюдали.

Коллагеновые пластинки стромы лежали ровными рядами, имели признаки уплотненности, при этом сохранялась равномерность упаковки фибрилл в пучках (рис. 3, г), между которыми визуализировали кератоциты с обычной для них ультраструктурой. На внутренней кариолемме ядер кератоцитов располагались фрагменты гетерохроматина. В цитоплазме клеток наблюдали каналы эндоплазматического ретикулума с рибосомами и полисомами на мембранах, а также свободные рибосомы и небольшие округлые митохондрии. На некоторых участках стромы кератоцитов в поле зрения было по нескольку, во многих из них определялись признаки повышенной функциональной активности в виде присутствия большого количества расширенных каналов гранулярного эндоплазматического ретикулума и большого количества свободных рибосом в цитозоле вокруг них.

Десцеметова мембрана граничила с задней поверхностью соединительнотканной корнеальной стромы в виде однородной полоски, к которой прилегал слой эндотелиальных клеток (рис. 3, д). Обнаруживались единичные клетки заднего эпителия роговицы, которые неплотно располагались на десцеметовой мембране или даже были оторваны от нее. Большинство клеток сохраняло свою целостность, имело светлую цитоплазму и округлые крупные ядра (рис. 3, е). В цитоплазме



**Рис. 3.** Роговица крысы на 30-е сутки после УФ-кросслинкинга с деэпителизацией и инстилляциями 0,1%-го раствора рибофлавина с 20 % декстрана: гистологический препарат (окраска гематоксилином и эозином, увел.  $\times 100$ ) (а); сохранность ультраструктуры клеток базального слоя переднего эпителия (электронная микрофотография, увел.  $\times 8000$ ) (б); уплощенные поверхностные клетки переднего эпителия роговицы (электронная микрофотография, увел.  $\times 8000$ ) (в); плотная упаковка параллельно лежащих стромальных роговичных пластинок и кератоциты между ними (электронная микрофотография, увел.  $\times 6000$ ) (г); клетки заднего эпителия на десцеметовой мембране (электронная микрофотография, увел.  $\times 8000$ ) (д); ультраструктура клетки заднего эпителия (электронная микрофотография, увел.  $\times 6000$ ) (е)

**Fig. 3.** Cornea of the rat on day 30 after epi-off CXL and instillations of 0.1 % riboflavin with 20 % dextran: histological specimen of the cornea (hematoxylin and eosin staining, magn.  $\times 100$ ) (a); integrity of the ultrastructure in the basal layer cells of the anterior epithelium (electron micrograph, magn.  $\times 8000$ ) (b); flattened superficial cells of the corneal anterior epithelium (electron micrograph, magn.  $\times 8000$ ) (в); dense packing of parallel stromal corneal lamellae and keratocytes between them (electron micrograph, magn.  $\times 6000$ ) (г); cells of the posterior epithelium on the Descemet's membrane (electron micrograph, magn.  $\times 8000$ ) (d); ultrastructure of a posterior epithelial cell (electron micrograph, magn.  $\times 6000$ ) (e);

некоторых эндотелиоцитов отмечали слабо выраженные признаки дистрофических изменений в виде просветления отдельных участков.

Таким образом, после УФ-кросслинкинга роговицы экспериментальных животных на гистологических препаратах каких-либо значимых патологических изменений в виде набухания, деструкции стромы или эпителия не обнаружено. Общая структура и направленность пучков коллагеновых волокон, кератоцитов в стромальной пластинке сохранялись. Структура переднего эпителия после проведенной дезэпителизации была полностью восстановлена. Ультраструктурная организация большинства слоев роговицы соответствовала норме. Однако следует отметить, что состояние клеток заднего эпителия разнилось. При этом подавляющее большинство клеток сохраняли нормальную структуру, в ряде гистопрепаратов определялись единичные эндотелиоциты, которые неплотно прилегали к десцеметовой мембране или имели слабые признаки дистрофических изменений в виде просветления отдельных участков цитоплазмы. Возможно, данное обстоятельство обусловлено воздействием на эндотелиальные клетки цитотоксической дозы УФ-излучения ввиду небольшой толщины дезэпителизированной роговицы крысы.

## Заключение

Гистологические и электронно-микроскопические исследования роговицы крысы, проведенные на 14-е и 30-е сутки после УФ-кросслинкинга, показали отсутствие выраженных патологических изменений в структурах роговой оболочки. УФ-кросслинлинг, который включает дезэпителизацию роговицы и ее УФ-А облучение (370 нм, 3 мВт/см<sup>2</sup>, 10 минут) в присутствии раствора фотосенсибилизатора «ДЕКСТРАЛИНК» (0,1%-й раствор рибофлавина и 20 % декстрана), в целом можно характеризовать как эффективный и безопасный метод укрепления структуры роговой оболочки. Роговица глаз крысы практически полностью восстановилась в течение месяца и имела более уплотненную структуру. Следует отметить необходимость проведения дальнейших электронно-микроскопических исследований воздействия УФ-кросслинкинга на роговую оболочку с использованием экспериментальных животных, в частности, кроликов, чья корнеальная толщина сопоставима с линейными параметрами роговицы человека.

## Список литературы / References

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;135(5):620–627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
2. Papachristoforou N., Ueno A., Ledwos K., Bartus J., Nowinska A., Karska-Basta I. A review of keratoconus cross-linking treatment methods. *J. Clin. Med.* 2025;14(5):1702. doi: 10.3390/jcm14051702
3. Hafezi F., Kling S., Hafezi N.L., Aydemir M.E., Lu N.J., Hillen M., Knyazer B., Awwad S., Mazzotta C., Kollros L., Torres-Netto E.A. Corneal cross-linking. *Prog. Retin. Eye Res.* 2025;104:101322. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101322
4. Bui A.D., Truong A., Pasricha N.D., Indaram M. Keratoconus diagnosis and treatment: recent advances and future directions. *Clin. Ophthalmol.* 2023;17:2705–2718. doi: 10.2147/OPHTH.S392665
5. Gustafsson I., Olafsdottir T., Neumann O., Johansson P., Bizios D., Ivarsen A., Hjortdal J. Early findings in a randomised controlled trial on crosslinking protocols using isoosmolar and hypoosmolar riboflavin for the treatment of progressive keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2025;103(1):23–32. doi: 10.1111/aos.16736
6. Bikbova G., Kazakbaeva G., Bikbov M., Usubov E. Complete corneal ring (myoring) implantation versus myoring implantation combined with corneal collagen crosslinking for keratoconus: 3-year follow-up. *Intern. Ophthalmol.* 2017;37(3):1285–1293. doi: 10.1007/s10792-017-0593-4
7. Kandel H., Abbondanza M., Gupta A., Mills R., Watson A.S., Petsoglou C., Kerdraon Y., Watson S.L. Comparison of standard versus accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus: 5-year outcomes from the Save Sight Keratoconus Registry. *Eye (Lond).* 2024;38(1):95–102. doi: 10.1038/s41433-023-02641-6
8. Raiskup F., Herber R., Lenk J., Pillunat L.E., Spoerl E. Crosslinking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus: From laboratory to clinical practice – Developments over 25 years. *Prog. Retin. Eye Res.* 2024;102:101276. doi: 10.1016/j.preteyeres.2024.101276
9. Serrao S., Lombardo G., Lombardo M. Adverse events after riboflavin/UV-A corneal cross-linking: A literature review. *Int Ophthalmol.* 2022;42(1):337–348. doi: 10.1007/s10792-021-02019-1
10. Yang Q.H., Liu A.Q., Zhang J.X., Pan S.H., Wang L.L., Huang G.Y., Shi H. Early histological changes detected by confocal microscopy in patients with advanced keratoconus receiving collagen cross-linking therapy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2022;58(2):112–119. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20210912-00423
11. Schulz D., Iliev M.E., Frueh B.E., Goldblum D. In vivo pachymetry in normal eyes of rats, mice and rabbits with the optical low coherence reflectometer. *Vis. Res.* 2003;43(6):723–728. doi: 10.1016/s0042-6989(03)00005-1

**Сведения об авторах:**

**Бикбов Мухаррам Мухтарамович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9476-8883, e-mail: niipriem@yandex.ru  
**Халимов Азат Рашидович**, д.б.н., ORCID: 0000-0001-7470-7330, e-mail: azrakhal@yandex.ru  
**Шевчук Наталья Евгеньевна**, д.б.н., ORCID: 0000-0001-8475-531X, e-mail: ufaeyenauka@mail.ru  
**Лебедева Анна Ивановна**, д.б.н., ORCID: 0000-0002-9170-2600, e-mail: jeol02@mail.ru  
**Мусина Ляля Ахияровна**, д.б.н., ORCID: 0000-0003-1237-9284, e-mail: morphoplant@mail.ru  
**Гилемзянова Лейсан Ильшатовна**, ORCID: 0000-0002-0583-013X, e-mail: gileisan@gmail.com  
**Валишин Искандер Дамирович**, ORCID: 0000-0002-1811-9320, e-mail: iskander0796@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Mukharram M. Bikbov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9476-8883,  
e-mail: niipriem@yandex.ru  
**Azat R. Khalimov**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7470-7330, e-mail: azrakhal@yandex.ru  
**Natalya E. Shevchuk**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8475-531X, e-mail: ufaeyenauka@mail.ru  
**Anna I. Lebedeva**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9170-2600, e-mail: jeol02@mail.ru  
**Lyalya A. Musina**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1237-9284, e-mail: morphoplant@mail.ru  
**Leysan I. Gilemzyanova**, ORCID: 0000-0002-0583-013X, e-mail: gileisan@gmail.com  
**Iskander D. Valishin**, ORCID: 0000-0002-1811-9320, e-mail: iskander0796@yandex.ru

*Поступила в редакцию 12.08.2025*  
*Принята к публикации 24.02.2026*

*Received 12.08.2025*  
*Accepted 24.02.2026*

## Влияние темозоломида на содержание хондроитинсульфата в слоях неокортекса мышей SCID при моделировании глиобластомы

А.М. Волков<sup>1,2</sup>, Г.М. Казанская<sup>2</sup>, Е.Э. Кливер<sup>1,3</sup>, О.Б. Шевелев<sup>4</sup>, Е.Л. Завьялов<sup>4</sup>, С.В. Айдагулова<sup>2,3</sup>, Р.С. Киселев<sup>1</sup>, Э.В. Григорьева<sup>2,5</sup>, А.В. Строкотова<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России

630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

<sup>2</sup> ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>4</sup> ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

<sup>5</sup> Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

### Резюме

Целью исследования являлось изучение содержания хондроитинсульфата (ХС) в нейронах и внеклеточном матриксе различных слоев неокортекса мышей линии SCID под влиянием темозоломида (ТМЗ) и при моделировании роста глиальной опухоли. **Материал и методы.** В работе использованы самцы мышей линии SCID ( $n = 24$ ) в возрасте 10 недель массой 20–25 г. ТМЗ в дозе 30 мг/кг в объеме 240 мкл вводили внутривентрикулярно в течение трех циклов по 5 дней подряд. Для получения экспериментальных опухолей мышам ортотопически вводили суспензии клеток глиобластомы U87 в подкорковые структуры головного мозга. Содержание ХС в коронарных срезах головного мозга изучали иммуногистохимическим методом, результаты реакции оценивали по балльной системе. **Результаты.** Введение ТМЗ у мышей без опухоли приводило к уменьшению содержания ХС в клетках молекулярного, наружного зернистого, пирамидного и внутреннего зернистого слоев и уменьшению содержания ХС во внеклеточном матриксе молекулярного и наружного зернистого слоя ( $p < 0,05$ ). В отсутствие ТМЗ привитая глиальная опухоль не влияла на содержание ХС в клетках и внеклеточном матриксе неокортекса. Прием ТМЗ мышами с опухолью, напротив, сопровождался уменьшением содержания ХС в клетках как наружного зернистого, так и пирамидного слоев неокортекса, тогда как во внеклеточном матриксе оно снижалось лишь в наружном зернистом слое. **Заключение.** ТМЗ уменьшает содержание ХС в коре головного мозга экспериментальных животных независимо от наличия или отсутствия привитой глиальной опухоли, однако степень выраженности регистрируемых изменений выше в интактном мозге и варьирует в зависимости от слоя неокортекса. Поскольку ТМЗ влияет на изучаемый параметр в слоях, которые играют ключевую роль в осуществлении когнитивных функций, одной из причин нарушения этих функций у нейроонкологических пациентов может быть длительный прием ТМЗ и гетерогенная степень воздействия препарата на тот или иной клеточный слой неокортекса.

**Ключевые слова:** темозоломид, хондроитинсульфат, кора больших полушарий, глиобластома, иммуногистохимия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (№ 125031203556-7) с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», подержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

**Автор для переписки.** Строкотова А.В., e-mail: anastasia.strokotova@gmail.com

**Для цитирования.** Волков А.М., Казанская Г.М., Кливер Е.Э., Шевелев О.Б., Завьялов Е.Л., Айдагулова С.В., Киселев Р.С., Григорьева Э.В., Строкотова А.В. Влияние темозоломида на содержание хондроитинсульфата в слоях неокортекса мышей SCID при моделировании глиобластомы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):50–57. doi: 10.18699/SSMJ20260305

## Effect of temozolomide on chondroitin sulfate content in neocortex layers of SCID mice in glioblastoma model

A.M. Volkov<sup>1,2</sup>, G.M. Kazanskaya<sup>2</sup>, E.E. Kliver<sup>1,3</sup>, O.B. Shevelev<sup>4</sup>, E.L. Zavjalov<sup>4</sup>, S.V. Aidagulova<sup>2,3</sup>, R.S. Kiselev<sup>1</sup>, E.V. Grigorieva<sup>2,5</sup>, A.V. Strokovtova<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia  
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya st., 15

<sup>2</sup> Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine  
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

<sup>3</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>4</sup> Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 10

<sup>5</sup> Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

### Abstract

The aim of the study was to investigate the content of chondroitin sulfate (CS) in neurons and the extracellular matrix of different layers of the neocortex of SCID mice treated with temozolomide (TMZ) and in modeling the growth of glial tumor. **Material and methods.** The work was carried out on male SCID mice ( $n = 24$ ) aged 10 weeks weighing 20–25 g. TMZ at a dosage of 30 mg/kg in a volume of 240  $\mu$ l was administered intragastrically for 3 cycles of 5 days in a row. To obtain experimental tumors, mice were orthotopically injected with suspensions of U87 glioblastoma cells into the subcortical structures of the brain. The content of CS in coronary sections of the brain was studied by the immunohistochemical method, the results of the reaction were assessed using a score system. **Results.** TMZ administration to intact mice resulted in a decrease in the CS content in the cells of the molecular, external granular, pyramidal, and internal granular layers and a decrease in the CS content in the extracellular matrix of the molecular and external granular layers ( $p < 0.05$ ). In the absence of TMZ, the grafted glial tumor did not affect the CS content in the cells and extracellular matrix of the neocortex. In contrast, TMZ administration to mice with tumor was accompanied by a decrease in the CS content in the cells of both the external granular and pyramidal layers of the neocortex, whereas in the extracellular matrix it decreased only in the external granular layer. **Conclusions.** TMZ reduces the CS content in the cerebral cortex of experimental animals regardless of the presence or absence of a grafted glial tumor, but the degree of expression of the recorded changes is higher in the intact brain and varies depending on the layer of the neocortex. Since TMZ affects the studied parameter in the layers that play a key role in the implementation of cognitive functions, one of the reasons for the impairment of these functions in neuro-oncological patients may be long-term use of TMZ and the heterogeneous degree of the drug's effect on a particular cellular layer of the neocortex.

**Key words:** temozolomide, chondroitin sulfate, cerebral cortex, glioblastoma, immunohistochemistry

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was carried out within the framework of State Assignment to Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (No. 125031203556-7), using the equipment of the Center for Collective Use "Proteomic Analysis" supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2021-691).

**Correspondence author.** Strokovtova A.V., e-mail: anastasia.strokovtova@gmail.com

**Citation.** Volkov A.M., Kazanskaya G.M., Kliver E.E., Shevelev O.B., Zavjalov E.L., Aidagulova S.V., Kiselev R.S., Grigorieva E.V., Strokovtova A.V. Effect of temozolomide on chondroitin sulfate content in neocortex layers of SCID mice in glioblastoma model. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):50–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260305

## Введение

Темозоломид (ТМЗ) – противоопухолевый алкилирующий препарат, являющийся важнейшей составляющей комплексного лечения пациентов со злокачественными опухолями головного мозга. Стандартом лечения злокачественных глиом считается лучевая терапия на фоне радиомодификации ТМЗ (75 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь с 1-го по 40-й день лучевой терапии) с последующими 6 циклами ТМЗ в адьювантном режиме (150-200 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь с 1–5-го дня каждые 28 дней) [1]. В настоящее время комбинация ТМЗ и лучевой терапии позволила значительно улучшить выживаемость нейроонкологических пациентов по сравнению с лучевой терапией в монорежиме [2]. Вместе с тем, в отличие от лучевой терапии, которая на современном этапе выполняется в режиме конформной стереотаксической лучевой терапии на ложе удаленного новообразования и зону субклинического распространения [3], ТМЗ является системным препаратом и способен оказывать влияние на нормальную нервную ткань. Следствием этого может быть неврологический дефицит, нарушение когнитивных функций головного мозга [4], обеспечение сохранности которых у пациентов, в особенности лиц трудоспособного возраста, перенесших нейрохирургические вмешательства и химиолучевую терапию, не менее актуально, чем увеличение показателей общей выживаемости.

Одним из основных компонентов внеклеточного матрикса нервной ткани является хондроитинсульфат (ХС), с изменениями количества которого в головном мозге пациентов могут быть связаны когнитивные нарушения [5, 6]. ХС принадлежит к наиболее важным составляющим перинеурональных сетей – специализированных внеклеточных структур, которые окружают подмножества нейронов в ЦНС и чьи модуляции могут изменять синаптическую пластичность, воздействуя тем самым на память и когнитивное обучение [7]. Влияние ТМЗ на содержание гликозилированных молекул изучалось и ранее, в том числе и в неокортексе [8]. Однако отдельно в различных его слоях, образованных функционально специализированными нейронами и их микроокружением, изменения содержания ХС не анализировали.

Цель исследования – изучение содержания ХС в различных слоях неокортекса мышей линии SCID под влиянием ТМЗ и при моделировании роста глиальной опухоли.

## Материал и методы

Для изучения влияния ТМЗ на содержание ХС в различных слоях коры головного мозга использовали мышей самцов линии SCID ( $n = 24$ ) в возрасте 10 недель массой 20–25 г (ЦКП «SPF-виварий» Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск). ТМЗ (МСД Фармасьютикалс, США) в дозировке 30 мг/кг в объеме 240 мкл внутрижелудочно вводили 13 мышам по следующей схеме: три цикла по 5 дней подряд с 9-дневным перерывом между циклами. На 35-й день после начала введения препарата шесть животных выводили из эксперимента. Оставшимся семи мышам на 40-й день после начала эксперимента ортотопически вводили 5 мкл суспензии клеток глиобластомы U87 (500 тысяч клеток). Пяти мышам опухоль инокулировали также на 40-й день, но после трех циклов внутрижелудочного введения воды в объеме 240 мкл. Животных с опухолью выводили из эксперимента после падения массы тела более чем на 20 %. Контрольную группу формировали интактные мыши ( $n = 6$ ). Хирургические манипуляции выполняли в условиях ингаляционного наркоза, содержащего 1,5 % изофлурана. Клетки вводили в подкорковые структуры головного мозга через отверстие в черепной коробке животного в районе bregma диаметром 3–4 мм [9].

После выведения из эксперимента у всех животных извлекали головной мозг, одно полушарие которого помещали в 10%-й нейтральный забуференный формалин, инкубировали 24 ч при комнатной температуре и использовали для приготовления парафиновых блоков. Коронарные срезы получали приблизительно на одном расстоянии ( $5 \pm 0,5$  мм) от bregma.

Эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности в соответствии с директивой Европейского сообщества (86/609/ЕЕС). Мышей подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации согласно руководству по гуманному обращению с животными (National Research Council Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory, 2011). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 6/2017 от 23.07.2017).

Для оценки содержания ХС на срезах проводили непрямую иммунопероксидазную реакцию с моноклональными антителами против ХС-антигена (CS-56, C-8035, Sigma-Aldrich, США) в разведении 1:100. Для визуализации продуктов реакции применяли систему детекции (ab64264, Abcam, США). Демаскировку антигенов выполняли с помощью буфера с pH 6 (Dewax and HIER

Buffer H, Thermo Fisher Scientific, США). Срезы изучали при помощи микроскопа AxioScopeA1 (Carl Zeiss, ФРГ) при увеличении до 400 раз.

Для анализа содержания ХС в различных слоях неокортекса находили борозду между двумя извилинами с мягкой мозговой оболочкой и согласно морфологическим характеристикам клеток идентифицировали 5 слоев: молекулярный слой, наружный зернистый, пирамидный, внутренний зернистый и ганглионарный. На каждом препарате анализировали не менее 5 неперекрывающихся полей зрения площадью 5000 мкм<sup>2</sup>. Степень выраженности иммуногистохимической реакции оценивали согласно следующей системе. В каждом образце рассчитывали распространенность сигнала в процентах и его интенсивность в баллах (от 1 до 3): 3 балла – высокое содержание, 2 балла – умеренное содержание, 1 балл – низкое содержание, 0 баллов – сигнал отсутствует. Для расчета интегрального показателя (ИП) содержания ХС величину распространенности сигнала умножали на 3 балла, 2 балла и 1 балл соответственно, затем значения, полученные для каждого образца, суммировали [10].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения OriginPro 8.5 (OriginLab, США). Проверку соответствия выборок закону нормального распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Статистическую значимость различий определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Прием ТМЗ у мышей без опухоли сопровождался уменьшением содержания ХС в клетках молекулярного, наружного зернистого, пирамидного и внутреннего зернистого слоев неокортекса и во внеклеточном матриксе молекулярного и наружного зернистого слоев (рис. 1, а).

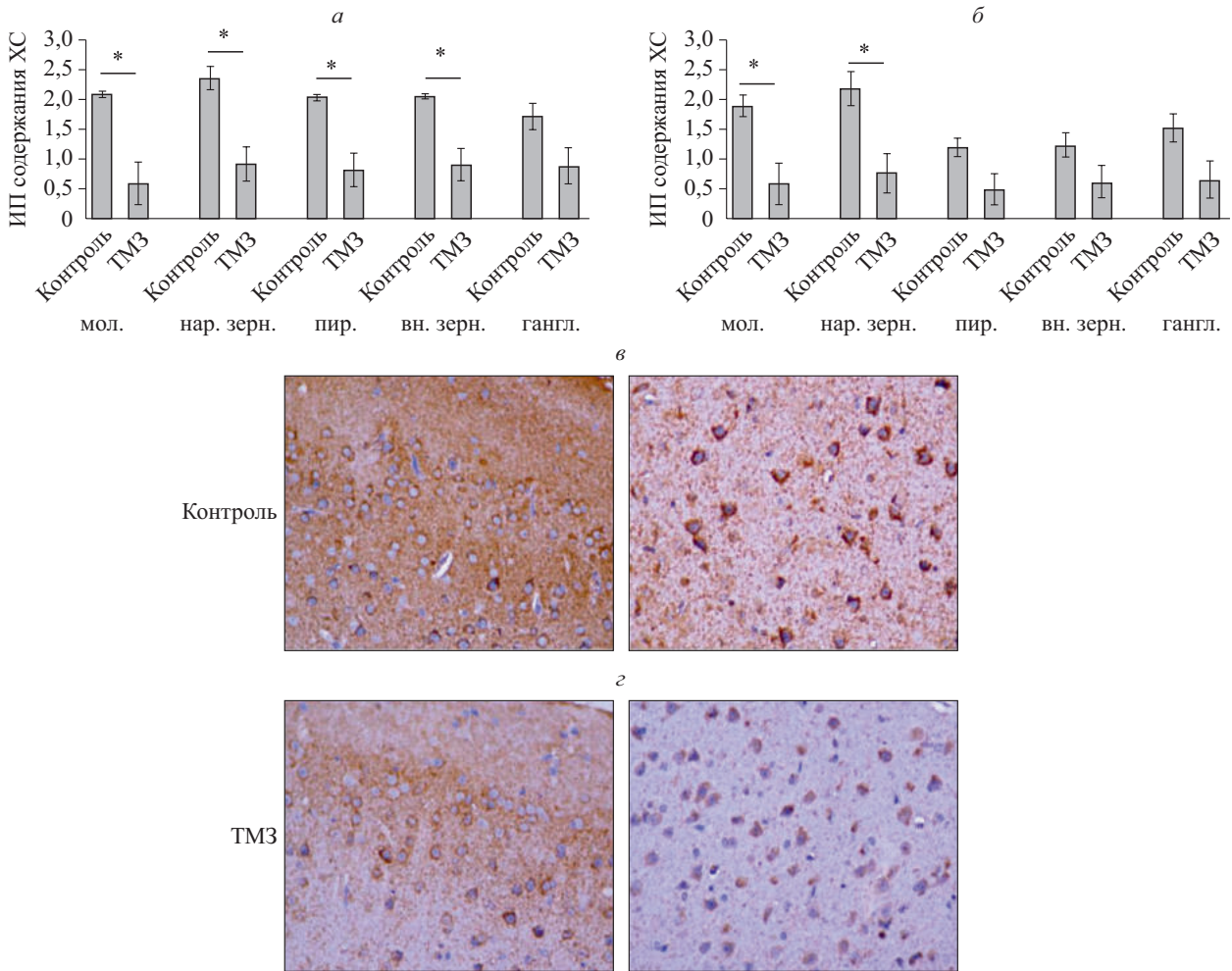
Наиболее выраженное снижение содержания ХС, на 71 % ( $p < 0,05$ ), выявлялось в клетках и матриксе самого наружного – молекулярного слоя, в целом бедного нейронами, с располагающимися в нем дендритами всех нижележащих областей. Это свидетельствует о заметном влиянии ТМЗ на нейроны, которые являются регулирующими, контролируют возбудимость, синхронизацию и пластичность основных нейронов коры, настраивая тем самым обработку информации корой больших полушарий [11, 12]. В наружном зернистом слое, состоящем из мелких ассоциативных

нейронов округлой, угловатой или пирамидной формы, способных участвовать в поддержании кратковременной памяти, воздействие ТМЗ сопровождалось статистически значимым снижением содержания ХС как в клетках (на 61 %), так и во внеклеточном матриксе – на 64 % (рис. 1, б).

В клетках самого широкого пирамидного (рис. 1, в) и внутреннего зернистого слоя с мелкими вставочными нейронами звездчатой формы снижение содержания ХС составляло 60 и 56 % соответственно ( $p < 0,05$ ), тогда как в матриксе этих слоев статистически значимой динамики ХС не выявлялось. Известно, что нейроны пирамидного слоя играют ключевую роль в обработке и передаче информации, обеспечивая связь между различными областями коры и подкорковыми структурами, что критично для интеграции информации из сенсорных, когнитивных и моторных областей. Также имеются сведения, что воздействие ТМЗ на крыс приводит к снижению двигательной активности [13], что может быть связано с нарушением работы нейронов пирамидного слоя. Изменения содержания ХС, зарегистрированные в нейронах внутреннего зернистого слоя на фоне приема ТМЗ, предположительно могут оказывать влияние на обработку сенсорной информации и ее первичную интеграцию, т. е. процессы, в которых клеточный компонент этого слоя играет ключевую роль. В ганглионарном слое с гигантскими пирамидными клетками ни в нейронах, ни во внеклеточном матриксе содержание ХС не изменялось.

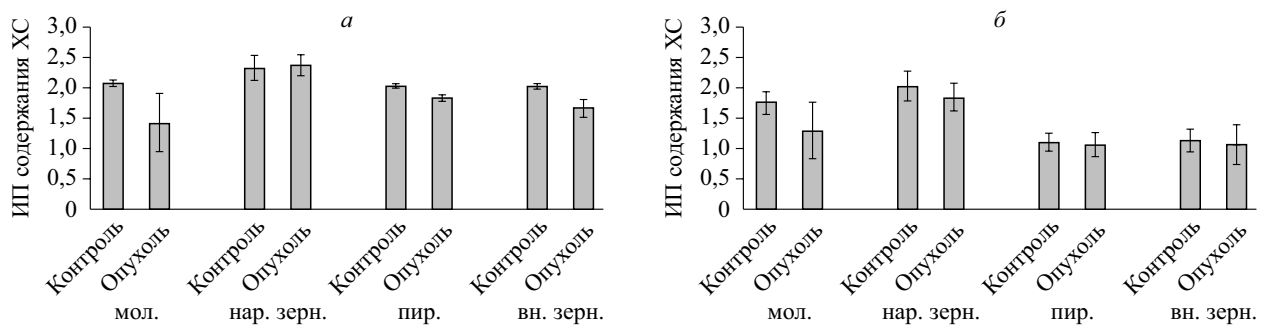
Таким образом, у интактных мышей SCID динамика содержания ХС в клетках и во внеклеточном матриксе различных слоев неокортекса под действием ТМЗ имеет ряд особенностей. Внеклеточный матрикс в большинстве слоев, по-видимому, является более устойчивым к воздействию ТМЗ по сравнению с нейронами, так как статистически значимое снижение уровня ХС регистрируется лишь в молекулярном и наружном зернистом слое. Клетки в целом демонстрируют относительно высокую чувствительность к препарату, но степень изменений содержания ХС отличается в нейронах различных слоев неокортекса: наиболее выражено оно уменьшается в клетках молекулярного слоя, прилежащего в молодой коре непосредственно к оболочкам, тогда как в нейронах внутреннего зернистого слоя – значительно меньше, а в клетках ганглионарного слоя не изменяется. Учитывая это, можно предположить, что устойчивость к воздействию ТМЗ возрастает в клетках тех слоев, которые располагаются ближе к структурам старой коры.

У мышей с привитой опухолью, не получавших ТМЗ, группу которых изучали с целью вычленения влияния на содержание ХС соб-



**Рис. 1.** Влияние TMZ на содержание ХС в клетках (а) и внеклеточном матриксе (б) молекулярного (мол.), наружного зернистого (нар. зерн.), пирамидного (пир.) (в), внутреннего зернистого (вн. зерн.), ганглиозного (гангл.) (г) слоев неокортекса мышей SCID; \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ . Непрямой двухшаговый иммуногистохимический метод; докраска ядер гематоксилином; увеличение  $400\times$  (в, г)

**Fig. 1.** Effect of TMZ on CS content in cells (a) and extracellular matrix (б) of different layers of the molecular (мол.), external granular (нар. зерн.), pyramidal (пир.) (в), internal granular (вн. зерн.), ganglionic (гангл.) (г) layers of neocortex of SCID mice; \* –  $p < 0.05$ . Indirect two-step immunohistochemistry; nuclei counterstained with hematoxylin; magnification  $400\times$  (в, г)



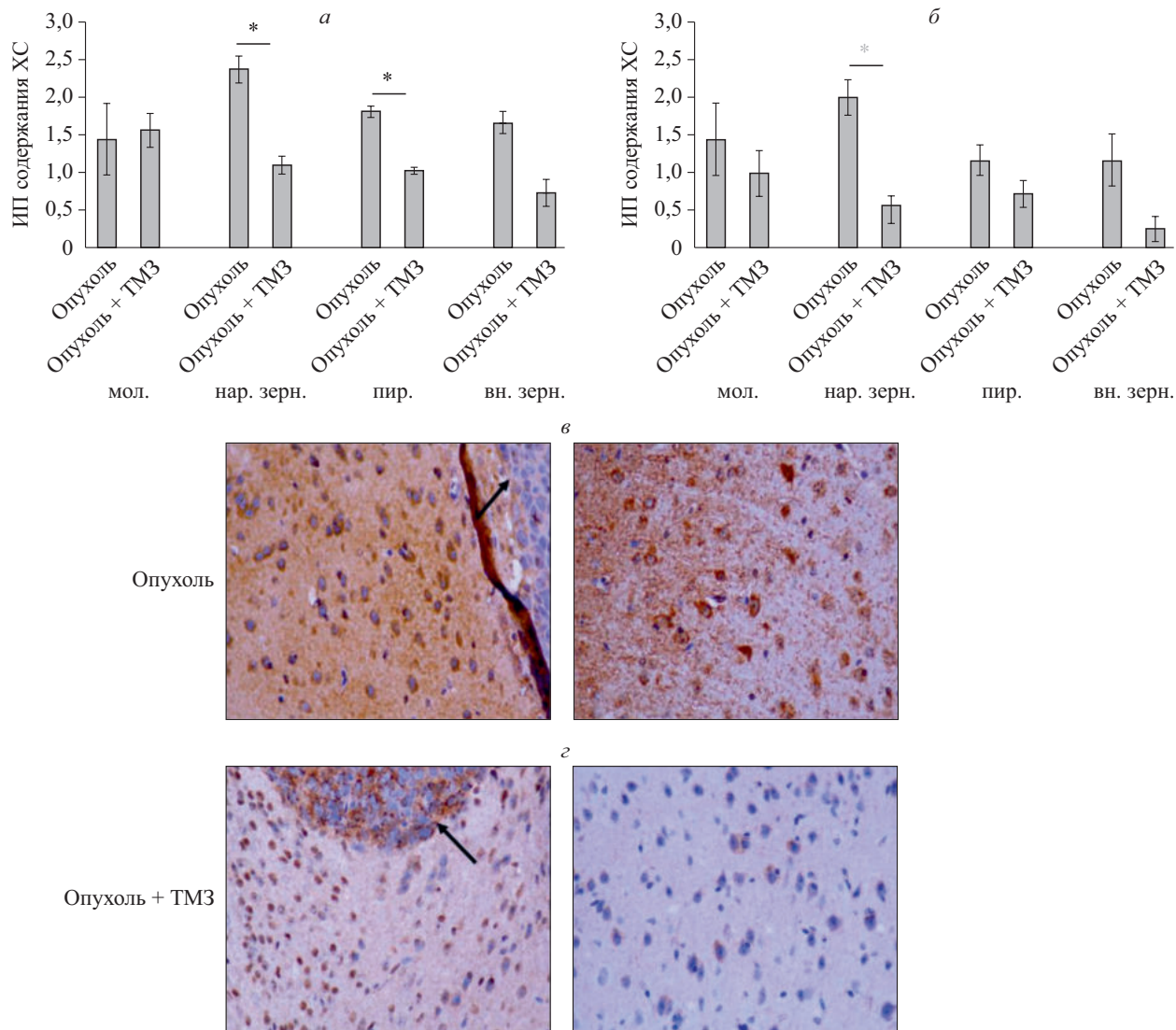
**Рис.2.** Влияние привитой глиобластомы U87 на содержание ХС в клетках (а) и внеклеточном матриксе (б) молекулярного (мол.), наружного зернистого (нар. зерн.), пирамидного (пир.), внутреннего зернистого (вн. зерн.), ганглиозного (гангл.) слоев неокортекса мышей SCID

**Fig. 2.** The effect of orthotopically xenotransplanted U87 glioblastoma on the CS content in cells (A) and extracellular matrix (B) of molecular (мол.), external granular (нар. зерн.), pyramidal (пир.) internal granular (вн. зерн.), ganglionic (гангл.) layers of the neocortex of SCID mice

ственно процесса формирования глиомы высокой степени злокачественности, не выявлено статистически значимой динамики ХС ни в клетках слоев неокортекса, ни во внеклеточном матриксе (рис. 2). В группе мышей с глиальной опухолью прием ТМЗ сопровождался уменьшением содержания ХС в клетках наружного зернистого и пирамидного слоев (на 34 и 39 % соответственно;

$p < 0,05$ ), во внеклеточном матриксе статистически значимое снижение содержания ХС (на 50 %) выявлялось исключительно в наружном зернистом слое неокортекса (рис. 3).

Приведенные результаты демонстрируют, что у животных с привитой глиальной опухолью ТМЗ оказывает меньшее влияние на содержание ХС в различных компартаментах слоев неокор-



**Рис. 3.** Влияние ТМЗ на содержание ХС в клетках (а) и внеклеточном матриксе (б) молекулярного (мол.), наружного зернистого (нар. зерн.), пирамидного (пир.), внутреннего зернистого (вн. зерн.), ганглиозного (гангл.) слоев неокортекса у мышей SCID; \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ . Содержание ХС в наружном зернистом и пирамидном слоях неокортекса мышей SCID с привитой глиобластомой (стрелка) (в) и получавших ТМЗ (з); непрямой двухшаговый иммуногистохимический метод; докраска ядер гематоксилином; увеличение 400×

**Fig. 3.** Effect of TMZ on CS content in cells (A) and extracellular matrix (B) of molecular (мол.), external granular (нар. зерн.), pyramidal (пир.) internal granular (вн. зерн.), ganglionic (гангл.) layers of the neocortex in SCID mice; \* $p < 0.05$ . CS content in the outer granular and pyramidal layers of the neocortex of SCID mice with orthotopically xenotransplanted U87 glioblastoma (arrow) (в) and treated with TMZ (з); indirect two-step immunohistochemistry; nuclei counterstaining with hematoxylin; magnification 400×

текса по сравнению с интактными мышами. В нейронах выявляемые изменения ограничиваются двумя слоями, и степень их выраженности значительно ниже, чем у мышей без опухоли. Во внеклеточном матриксе в целом сохраняются те же тенденции. Кроме того, у мышей с опухолью воздействие TMZ проявляется статистически значимо более низким содержанием ХС в клетках наружного зернистого и пирамидного слоев и в матриксе наружного зернистого слоя по сравнению с уровнем ХС у животных с опухолью, не получавших препарат. Это может быть связано с аккумуляцией препарата клетками опухоли [14], вызванного нарушением гематоэнцефалического барьера [15], а также с неоваскуляризацией в злокачественных глиомах [16].

### Заключение

Совокупность полученных данных свидетельствует, что TMZ снижает содержание ХС в коре головного мозга экспериментальных животных независимо от наличия или отсутствия привитой глиальной опухоли, однако степень выраженности регистрируемых изменений выше в интактном мозге и варьирует в зависимости от слоя неокортекса. Поскольку TMZ влияет на изучаемый параметр в молекулярном, наружном зернистом, пирамидном и внутреннем зернистом слоях, которые играют большую роль в осуществлении когнитивных функций, одной из причин их нарушения у нейроонкологических пациентов может быть длительный прием TMZ и гетерогенная степень воздействия препарата на тот или иной клеточный слой неокортекса.

### Список литературы / References

1. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(10):987–996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
2. Inggas M.A.M., Patel U., Wijaya J.H., Oti-nashvili N., Menon V.R., Iyer A.K., Turjman T., Dadwal S., Gadaevi M., Ismayilova A., Gaddam S.J., Arya P., Upadhyay N., Kataria S. The role of temozolomide as adjuvant therapy in glioblastoma management: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2025;25(1):399. doi: 10.1186/s12885-025-13757-1

3. Redmond K.J., Mehta M. Stereotactic radio-surgery for glioblastoma. *Cureus.* 2015;7(12):e413. doi: 10.7759/cureus.413

4. Jezierzański M., Nafalska N., Stopyra M., Furgoł T., Miciak M., Kabut J., Gisterek-Grocholska I. Temozolomide (TMZ) in the treatment of glioblastoma multiforme – a literature review and clinical outcomes. *Curr. Oncol.* 2024;31(7):3994–4002. doi: 10.3390/curroncol31070296

5. Yang X. Chondroitin sulfate proteoglycans: key modulators of neuronal plasticity, long-term memory, neurodegenerative, and psychiatric disorders. *Rev. Neurosci.* 2020;31(5):555–568. doi: 10.1515/revneuro-2019-0117

6. Fawcett J.W., Kwok J.C.F. Proteoglycan sulphation in the function of the mature central nervous system. *Front. Integr. Neurosci.* 2022;16:895493. doi: 10.3389/fnint.2022.895493

7. Hayes A.J., Melrose J. Neural tissue homeostasis and repair is regulated via CS and DS proteoglycan motifs. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021;9:696640. doi: 10.3389/fcell.2021.696640

8. Tsidulko A.Y., Bezier C., de la Bourdonnaye G., Suhovskih A.V., Pankova T.M., Kazanskaya G.M., Aidagulova S.V., Grigorieva E.V. Conventional anti-glioblastoma chemotherapy affects proteoglycan composition of brain extracellular matrix in rat experimental model *in vivo*. *Front. Pharmacol.* 2018;9:1104. doi: 10.3389/fphar.2018.01104

9. Tsidulko A.Y., Shevelev O.B., Khotskina A.S., Kolpakova M.A., Suhovskih A.V., Kazanskaya G.M., Volkov A.M., Aidagulova S.V., Zavyalov E.L., Grigorieva E.V. Chemotherapy-induced degradation of glycosylated components of the brain extracellular matrix promotes glioblastoma relapse development in an animal model. *Front. Oncol.* 2021;11:713139. doi: 10.3389/fonc.2021.713139

10. Block T.S., Murphy T.I., Munster P.N., Nguyen D.P., Lynch F.J. Glucocorticoid receptor expression in 20 solid tumor types using immunohistochemistry assay. *Cancer Manag. Res.* 2017;9:65–72. doi: 10.2147/CMAR.S124475

11. Hyde M., Abshire C., Altepeter A., Pallamparthi R., Abbott C.A., Vincent V., Stave S. Gray's Clinical Neuroanatomy: The anatomic basis of clinical neuroscience. China: Elsevier Saunders, 2011. 433 p.

12. Шубина О.С., Комусова О.И. Морфометрические особенности нейронов переднегемной коры головного мозга белых крыс под воздействием свинца. *Наука и бизнес: пути развития.* 2015;(9):87–95.

- Shubina O.S., Komusova O.I. Morphometric features of neurons in the anterior parietal cortex of the brain of white rats under the influence of lead. *Nauka i biznes: puti razvitiya = Science and Business: Development Pathways.* 2015;(9):87–95. [In Russian].

13. Suhovskih A.V., Molodykh O.P., Ushakov V.S., Politko M.O., Sokolov D.K., Koldysheva E.V., Grigor-

- ieva E.V. Long-term exposure to temozolomide affects locomotor activity and cartilage structure of elderly experimental rats. *Biomedicines*. 2020;8(12):541. doi: 10.3390/biomedicines8120541
14. Rosso L., Brock C.S., Gallo J.M., Saleem A., Price P.M., Turkheimer F.E., Aboagye E.O. A new model for prediction of drug distribution in tumor and normal tissues: pharmacokinetics of temozolomide in glioma patients. *Cancer Res*. 2009;69(1):120–127. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2356
15. Kawauchi D., Narita Y. The curse of blood-brain barrier and blood-tumor barrier in malignant brain tumor treatment. *Int. J. Clin. Oncol*. 2025;30(7):1276–1286. doi: 10.1007/s10147-025-02777-3
16. Ballato M., Germanà E., Ricciardi G., Giordano W.G., Tralongo P., Buccarelli M., Castellani G., Ricci-Vitiani L., D’Alessandris Q.G., Giuffrè G., Pizzimenti C., Fiorentino V., Zuccalà V., Ieni A., Caffo M., Fadda G., Martini M. Understanding neovascularization in glioblastoma: insights from the current literature. *Int. J. Mol. Sci*. 2025;26(6):2763. doi: 10.3390/ijms26062763

#### Сведения об авторах:

**Волков Александр Михайлович**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9697-7091, e-mail: a\_volkov@meshalkin.ru  
**Казанская Галина Михайловна**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2598-1805, e-mail: kazanskaya10101958@gmail.com  
**Кливер Евгений Эдуардович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3915-3616, e-mail: ee\_kliver@meshalkin.ru  
**Шевелев Олег Борисович**, ORCID: 0000-0003-3200-958X, e-mail: shevelev@bionet.nsc.ru  
**Завьялов Евгений Леонидович**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9412-3874, e-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru  
**Айдагулова Светлана Владимировна**, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru  
**Киселев Роман Сергеевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5110-8378, e-mail: r\_kiselev@meshalkin.ru  
**Григорьева Эльвира Витальевна**, д.б.н., ORCID: 0000-0003-2457-9179, e-mail: elv\_grig@mail.ru  
**Строкотова Анастасия Владимировна**, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5336-8552, e-mail: anastasia.strokotova@gmail.com

#### Information about the authors

**Alexandr M. Volkov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9697-7091, e-mail: a\_volkov@meshalkin.ru  
**Galina M. Kazanskaya**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2598-1805, e-mail: kazanskaya10101958@gmail.com  
**Evgeniy E. Kliver**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3915-3616, e-mail: ee\_kliver@meshalkin.ru  
**Oleg B. Shevelev**, ORCID: 0000-0003-3200-958X, e-mail: shevelev@bionet.nsc.ru  
**Evgeniy L. Zavjalov**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9412-3874, e-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru  
**Svetlana V. Aidagulova**, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru  
**Roman S. Kiselev**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5110-8378, e-mail: r\_kiselev@meshalkin.ru  
**Elvira V. Grigorieva**, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2457-9179, e-mail: elv\_grig@mail.ru  
**Anastasia V. Strokotova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5336-8552, e-mail: anastasia.strokotova@gmail.com

*Поступила в редакцию 29.08.2025*

*После доработки 07.10.2025*

*Принята к публикации 26.04.2026*

*Received 29.08.2025*

*Revision received 07.10.2025*

*Accepted 26.04.2026*

## Терапевтическая эффективность цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i при экспериментальных токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника у мышей

А.П. Лыков, И.П. Уваров, Е.К. Долгалев

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

### Резюме

Токсические гепатиты и воспалительные заболевания кишечника остаются медико-социальной проблемой во многих странах мира, что обусловлено увеличением частоты их выявления, отсутствием эффективных способов лечения и необходимостью разработки новых стратегий терапии. Цианобактерии как источник питательных и биологически активных соединений представляют собой альтернативный способ лечения. Целью исследования стала оценка терапевтического потенциала внутрижелудочного введения суспензии или экстракта сырой биомассы цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i при токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника у мышей. **Материал и методы.** Алкогольный, парацетамоловый гепатиты и воспалительное заболевание кишечника у мышей индуцировали внутрижелудочно этанолом, парацетамолом или декстрансульфатом натрия соответственно. Лечение проводили суспензией или экстрактом цианобактерии (внутрижелудочно) за 7 суток до индукции патологического процесса либо через 30 мин после нее; мышам с воспалительным заболеванием кишечника дополнительно назначали циклофосфан или преднизолон. Оценивали количество лейкоцитов, активность печеночных аминотрансфераз, содержание билирубина в крови. Проводили патоморфологическое исследование и морфометрию образцов печени, тонкой и толстой кишки. **Результаты и их обсуждение.** Введение суспензии и экстракта цианобактерии мышам с алкогольным гепатитом и воспалительным заболеванием кишечника приводило к снижению количества лейкоцитов крови по сравнению с соответствующим контролем, при индукции повреждения печени парацетамолом – к повышению. Показан гепатопротективный эффект цианобактерий при индукции токсических гепатитов (этанол, парацетамол) – уменьшение активности печеночных аминотрансфераз и концентрации билирубина. При токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника назначение суспензии и экстракта цианобактерии сопровождалось изменениями микроархитектоники печени, тонкой и толстой кишки, которые затрагивали объемные плотности гепатоцитов и синусоидов, количество двоядерных гепатоцитов и синусоидных клеток; глубину крипт, длину ворсинок, толщину слизистой и мышечной оболочки, количество клеток Панета, бокаловидных и интраэпителиальных клеток в тонкой кишке; глубину крипт, толщину подслизистой основы и мышечной оболочки толстой кишки. **Заключение.** Цианобактерия *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i проявляет противовоспалительное и гепатопротекторное действие при гепатитах и воспалительном заболевании кишечника в экспериментальных моделях на мышах.

**Ключевые слова:** цианобактерия *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i, токсический гепатит, воспалительное заболевание кишечника, лейкоцитоз, биохимический профиль сыворотки крови, патоморфологическое исследование, морфометрия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru

**Финансирование.** Исследование проведено при финансовой поддержке ИП «Невская Т.А.» и госзадания FWNR-2025-0016.

**Для цитирования.** Лыков А.П., Уваров И.П., Долгалев Е.К. Терапевтическая активность цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i при экспериментальных токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника у мышей. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):58–70. doi: 10.18699/SSMJ20260306

## Therapeutic efficacy of the cyanobacterium *Leptolyngbya cf. ectocarpi* in experimental toxic hepatitis and inflammatory bowel disease in mice

A.P. Lykov, I.P. Uvarov, E.K. Dolgalev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center  
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630117, Novosibirsk, Arbusova st., 6

### Abstract

Toxic hepatitis and inflammatory bowel disease are still a medical and social problem in many countries around the world due to their rising incidence, lack of effective treatment options, and need for new therapeutic approaches. Cyanobacteria as a source of nutrients and bioactive compounds represent an alternative treatment method. The aim of the study was to assess the therapeutic potential of intragastric administration of a suspension or extract of raw biomass of the cyanobacterium *Leptolyngbya cf. ectocarpi* in mice with toxic hepatitis and inflammatory bowel disease.

**Material and methods.** Alcoholic and acetaminophen-induced hepatitis, as well as inflammatory bowel disease, were induced in mice intragastrically with ethanol, acetaminophen, or sodium dextran sulfate, respectively. Treatment was performed with a suspension or extract of the cyanobacterium (given intragastrically) for 7 days before the induction of the pathological process or 30 minutes after it; mice with inflammatory bowel disease were additionally administered cyclophosphamide or prednisolone. Blood bilirubin content, liver aminotransferase activity, and leukocyte number were assessed. Pathomorphological examination and morphometry of liver, small intestine, and large intestine samples were performed. **Results and discussion.** Administration of the cyanobacterium suspension and extract to mice with alcoholic hepatitis and inflammatory bowel disease led to a decrease in blood leukocyte count compared to the respective control, whereas in the case of acetaminophen-induced liver injury, it led to an increase. When ethanol and paracetamol are used to induce toxic hepatitis, cyanobacteria have been shown to have a hepatoprotective impact by lowering bilirubin content and liver aminotransferase activity. Correction with cyanobacterium suspension and extract revealed alterations in the microarchitecture of the liver, small intestine, and large intestine in cases of inflammatory bowel disease and toxic hepatitis, which affected hepatocyte and sinusoidal volume density, the quantity of binucleated hepatocytes and sinusoidal cells, the depth of crypts, the length of villi, the thickness of the mucous membrane and muscularis, the number of Paneth cells, goblet cells, and intraepithelial cells in the small intestine, and the depth of crypts, the thickness of the submucosal base, and the muscularis in the large intestine. **Conclusions.** In mouse models of hepatitis and inflammatory bowel disease, the cyanobacterium *Leptolyngbya cf. ectocarpi* shows hepatoprotective and anti-inflammatory properties.

**Key words:** cyanobacteria *Leptolyngbya cf. ectocarpi*, toxic hepatitis, inflammatory bowel disease, leukocytosis, serum biochemical profile, pathomorphological analysis, morphometry.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Corresponding author.** Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru

**Financing.** The study was financially supported by Individual Entrepreneur T.A. Nevskaya and state assignment No. FWNR-2025-0016.

**Citation.** Lykov A.P., Uvarov I.P., Dolgalev E.K. Therapeutic efficacy of the cyanobacterium *Leptolyngbya cf. ectocarpi* in experimental toxic hepatitis and inflammatory bowel disease in mice. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):58–70. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260306

### Введение

В структуре поражений печени на долю лекарственно-индуцированных приходится до 10 %, а среди пациентов, принимающих противотуберкулезные средства, частота таких осложнений достигает 67 % [1]. Парацетамол (ацетаминофен) – одно из наиболее часто используемых противовоспалительных средств в мире и веду-

щая причина острого поражения печени при передозировке [2]. Другой причиной токсического поражения является употребление алкоголя [3]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в том числе болезнь Крона и язвенный неспецифический колит, имеют высокий риск инвалидизации, характеризуются воспалительно-деструктивными процессами в стенке кишечника, хроническим течением и развитием осложнений.

В настоящее время основными этиологическими факторами развития ВЗК считаются нарушение интестинального барьера, обусловленное сочетанием различных факторов (микробиоты кишечника, пищевых метаболитов, генетической предрасположенности), а также дисрегуляция иммунного ответа лимфоидной ткани слизистой оболочки кишечника [4]. Распространенность токсических гепатитов и ВЗК, отсутствие эффективных методов лечения, а также наличие нежелательных побочных эффектов лекарственных средств (включая биологическую терапию) диктуют необходимость поиска новых терапевтических стратегий с использованием биологически активных соединений природного происхождения [2, 4].

Представители аквакультур (цианобактерии и микроводоросли) могут быть использованы в качестве терапевтических агентов как продуценты питательных веществ (белков, жиров, углеводов) и биологически активных соединений с противовоспалительным, антимикробным и антиоксидантным действием [5]. Показана эффективность экстрактов микро- и макроводорослей при неалкогольной жировой болезни печени [6], отмечен гепатопротекторный эффект цианобактерии *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* на модели токсического гепатита, индуцированного четыреххлористым углеродом (снижение активности печеночных трансаминаз, некроза и воспаления печени) [7] и показана ее эффективность у больных синдромом раздраженного кишечника [8]. Накопление цианобактерией *Leptolyngbya* cf. *ectocarp* первичных (белки, жиры, углеводы) и вторичных (фикобилипротеины, витамины, токсины) метаболитов может оказывать влияние на патогенетические звенья токсических гепатитов и ВЗК, однако данные о ее терапевтическом потенциале отсутствуют.

Целью исследования стала оценка терапевтического потенциала внутрижелудочного введения суспензии или экстракта сырой биомассы цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp* при токсических гепатитах и ВЗК у мышей.

## Материал и методы

Биомассу цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp* наращивали в фотобиореакторе на базе ИП «Невская Т.А.» (г. Новосибирск), из сырой биомассы готовили 5%-ю суспензию на основе 5%-го раствора глюкозы (Глюкоза-СОЛОфарм, ООО «Гротекс»), а экстракт цианобактерии получали трехкратным циклом заморозки/оттаивания (–170 °С / 37 °С), с последующим осаждением на центрифуге при 3600 об./мин в течение 20 мин

(Eppendorf, США). Работа выполнена с соблюдением принципов гуманного обращения с животными и одобрения локального этического комитета НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 196 от 31 января 2025 г., № 198 от 30 апреля 2025 г.).

Мыши возрастом 10–12 недель получены из вивария ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Алкогольный гепатит индуцировали у 40 самцов мышей линии С57В16 внутрижелудочным введением 40%-го раствора этанола (0,5 мл/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток), парацетамоловый гепатит – у 40 самок мышей линии С57В16 внутрижелудочным введением парацетамола (Дальхимфарм ОАО, Россия) из расчета 0,4 мг/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток, ВЗК – у 56 самок аутбредных мышей CD-1 внутрижелудочным введением 5%-го раствора декстран сульфата натрия (ДСН) 40 кДа (неоFroxx, Германия) из расчета 0,5 мл/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток. Группы сравнения составили мыши соответствующих линий: интактные (негативный контроль, «контроль») или получавшие 5%-ю суспензию цианобактерии (контроль носителя) (0,5 мл/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток «суспензия»), экстракт (0,5 мл/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток («экстракт»). Мыши опытных групп (позитивный контроль) получали этанол, парацетамол и ДСН без лечения и с введением суспензии/экстракта цианобактерии – предварительно за 7 суток («суспензия до», «экстракт до») или через 30 мин после их назначения (пост-индукционно) («суспензия после», «экстракт после»), а также циклофосфана (внутрибрюшинно 150 мг/кг в первые сутки эксперимента, циклофосцил, АО «Фармсинтез-Норд») («циклофосфан») или преднизолона (5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 суток, Биосинтез) («преднизолон»).

Животных выводили из эксперимента дислокацией шейного отдела позвоночника, забирали кровь, печень, тонкую и толстую кишку. В крови определяли количество лейкоцитов в камере Горяева, а уровень липидов, холестерина, билирубина и активность печеночных трансаминаз – спектрофотометрически с использованием коммерческих наборов (Вектор-Бест). Образцы печени, тонкой и толстой кишки фиксировали 10%-м забуференным формалином (Biovitrum, Россия), осуществляли проводку в возрастающих концентрациях этилового спирта, просветляли с помощью ксилола, заключали в парафин с использованием гистопроцессора HP300 (Dakewe, Китай). На ротационном микротоме HM 325 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эози-

ном с использованием автоматической системы H&E DakoCoverStainer (США) и делали микрофотографии на инвертированном микроскопе AxioObserver Z1 (Zeiss AG, Германия).

Морфометрию печени, тонкой и толстой кишки проводили с использованием тестовой площади  $5,16 \times 4,14$  мкм. В печени определяли объемную плотность структур гепатоцитов и синусоидов ( $V_v$ , % от объема тестовой площади), а также численную плотность синусоидных клеток, гепатоцитов и двудерных гепатоцитов на тестовую площадь (NA), отношение  $V_v$  гепатоцитов к  $V_v$  синусоидов (отношение паренхимы к строме). В тонкой кишке оценивали глубину крипт, длину ворсинок и их соотношение, толщину слизистой и мышечной оболочек, количество митозов и клеток Панета на тестовую площадь, количество интраэпителиальных лимфоцитов и бокаловидных клеток на 100 эпителиоцитов. В толстой кишке определяли глубину крипт, толщину подслизистой основы и мышечной оболочки, количество митозов на тестовое поле. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 для Windows. Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием  $w$ -критерия Шапиро – Уилка, в таблицах данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), статистическую значимость межгрупповых различий оценивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) и принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Введение мышам этанола способствовало увеличению количества лейкоцитов в крови, а парацетамола – уменьшению, назначение суспензии и экстракта цианобактерии отменяло

оба эффекта (табл. 1). ДСН также способствовал приросту количества лейкоцитов в крови мышей, а предварительное введение суспензии цианобактерии, постиндукционное введение экстракта цианобактерии или назначение циклофосфана и преднизолона значительно уменьшали его относительно контроля и группы, получавшей только ДСН. Активность АлАТ и АсАт в крови животных, получавших этанол или парацетамол, была выше по сравнению с контролем и мышами, получавших суспензию и/или экстракт цианобактерии. При ВЗК у мышей без лечения и на фоне введения тестируемых образцов отмечено возрастание только активности АлАТ по сравнению с контролем. Отмечено увеличение содержания общего билирубина в крови мышей на фоне введения этанола и значимое его снижение при пост-индукционном назначении суспензии или экстракта цианобактерии. На фоне парацетамола уровень общего билирубина существенно повышался, в группах, получавших цианобактерию до или после его введения, подъем был менее выраженным, особенно в случае экстракта. При ВЗК величина данного показателя не изменялась, но предварительное введение суспензии и экстракта цианобактерии значительно снижает его, а циклофосфан повышает относительно негативного и позитивного контроля (см. табл. 1).

Алкоголь и парацетамол вызывают некроз гепатоцитов [9]. Во всех группах мышей с алкогольным гепатитом отмечена сохранность долькового строения печени; в контроле носителя («экстракт») выявлены локальные воспалительные инфильтраты, в группе «суспензия после» – отсутствие липидных включений в цитоплазме гепатоцитов. При парацетамоловом гепатите обнаружено нарушение дольковой структуры печени, в группе «суспензия после» – нарушение доль-

**Таблица 1.** Количество лейкоцитов, активность печеночных трансаминаз и уровень билирубина в крови мышей при гепатитах и ВЗК

**Table 1.** Leukocyte counts, liver transaminase activity, and bilirubin levels in the blood of mice with inflammatory bowel disease and hepatites

Группа	Количество лейкоцитов, $10^9/л$	Активность АлАт, ЕД/л	Активность АсАт, ЕД/л	Содержание общего билирубина, ммоль/л
1	2	3	4	5
Алкогольный гепатит				
Контроль, $n = 5$	$8,1 \pm 0,4$	$31,6 \pm 2,6$	$30,8 \pm 1,5$	$2,6 \pm 0,1$
Суспензия, $n = 5$	$8 \pm 1,6$	$31,9 \pm 0,8$	$32,1 \pm 4,1$	$2,5 \pm 0,1$
Экстракт, $n = 5$	$6,6 \pm 0,9^*$	$31,6 \pm 2,3$	$36,9 \pm 2,8$	$2,8 \pm 0,2$

1	2	3	4	5
Этанол, $n = 5$	11,4±2*	61,4±1,4*	67,1±1,3*	3,2±0,2*
Суспензия до, $n = 5$	7,8±1 <sup>#</sup>	34,4±1,2 <sup>#</sup>	33,7±2,9 <sup>#</sup>	2,7±0,1 <sup>#</sup>
Экстракт до, $n = 5$	7,3±0,6 <sup>#</sup>	28±0,9 <sup>#</sup>	36,1±1* <sup>#</sup>	2,7±0,2 <sup>#</sup>
Суспензия после, $n = 5$	6,3±0,3* <sup>#</sup>	37±2,1* <sup>#</sup>	35,4±0,8* <sup>#</sup>	1,2±0,1* <sup>#</sup>
Экстракт после, $n = 5$	7,7±0,6 <sup>#</sup>	30,3±0,7 <sup>#</sup>	32,2±1,7 <sup>#</sup>	1,4±0,1* <sup>#</sup>
Парацетамоловый гепатит				
Контроль, $n = 5$	6,9±0,7	29,9±2,6	31,7±2,6	1,9±0,1
Суспензия, $n = 5$	10,3±0,9*	31,2±0,7 <sup>#</sup>	33,6±1,2 <sup>#</sup>	2,5±0,1* <sup>#</sup>
Экстракт, $n = 5$	5,5±0,6*	31,9±0,3 <sup>#</sup>	32,6±1 <sup>#</sup>	2±0,1 <sup>#</sup>
Парацетамол, $n = 5$	5,2±0,57*	62,6±0,7*	49,6±2,8*	7,2±0,7*
Суспензия до, $n = 5$	7,8±0,9 <sup>#</sup>	29,9±1,6 <sup>#</sup>	30,2±1,1 <sup>#</sup>	5±0,4* <sup>#</sup>
Экстракт до, $n = 5$	6,1±0,9	32,2±0,1 <sup>#</sup>	36,7±1,4 <sup>#</sup>	2,2±0,1 <sup>#</sup>
Суспензия после, $n = 5$	6,0±0,1	32±1 <sup>#</sup>	31,9±0,2 <sup>#</sup>	6,8±0,4*
Экстракт после, $n = 5$	8,2±0,3*	33,3±1,5 <sup>#</sup>	33,2±1,6 <sup>#</sup>	4,4±0,3* <sup>#</sup>
ВЗК				
Контроль, $n = 5$	8±0,3	24,8±2,3	31,8±0,5	2,8±0,3
Суспензия, $n = 5$	7,6±1 <sup>#</sup>	28,8±1,5	31,8±1,1	3,4±0,1*
Экстракт, $n = 5$	5,9±0,6* <sup>#</sup>	29±2,1* <sup>#</sup>	30,9±1,4 <sup>#</sup>	1,6±0,1* <sup>#</sup>
ДСН, $n = 5$	9,1±0,8*	34,6±0,8*	34,6±2,9	2,8±0,3
Суспензия до, $n = 8$	6±0,8* <sup>#</sup>	33,8±1,1*	33,7±1,4	1,6±0,4* <sup>#</sup>
Экстракт до, $n = 8$	9,4±2,1	31,5±2,4*	33,1±2,3	0,8±0,2* <sup>#</sup>
Суспензия после, $n = 8$	7,3±1,6	34,5±2,3*	34±2	3,2±0,5
Экстракт после, $n = 8$	6,6±0,8 <sup>#</sup>	32,2±0,5*	22,9±1,5 <sup>#</sup>	3,1±0,4
Циклофосфан, $n = 5$	4,8±0,8* <sup>#</sup>	36,9±3,9*	35,1±2,6	7,5±0,4* <sup>#</sup>
Преднизолон, $n = 5$	5,1±0,3* <sup>#</sup>	31,9±0,3*	30,9±2,8 <sup>#</sup>	1,7±0,2

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы негативного контроля, # – группы позитивного контроля.

ковой структуры, дистрофические изменения и локальные некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, в группе «экстракт после» – очаги воспаления и некроза гепатоцитов. При ВЗК не выявлено нарушения долькового строения печени, в группе «суспензия до» наблюдались локальные воспалительные инфильтраты, в группе «суспензия после» – нарушение долькового строения печени и дистрофические изменения гепатоцитов, в группе «циклофосфан» – нарушение балочного строения печени, очаги некроза и

апоптоза гепатоцитов, в группе «преднизолон» – нарушение балочного строения печени.

Vv гепатоцитов в группе «этанол» не изменялась, но возросла Vv синусоидов и, как результат, снизилась величина отношения паренхимы к строению по сравнению с контролем (табл. 2). При постиндукционном введении суспензии цианобактерии значительно уменьшилась Vv гепатоцитов, возросли Vv синусоидов и соотношение паренхимы и стромы по сравнению с негативным и позитивным контролем. В группе «экстракт после» Vv синусоидов снизилась, величина соотношения

Таблица 2. Параметры морфометрии печени у мышей при гепатитах и ВЗК  
 Table 2. Liver morphometric characteristics in mice with inflammatory bowel disease and hepatites

Группа	Vv гепатоцитов, %	Vv синусоидов, %	Соотношение паренхимы и стромы	N <sub>A</sub> гепатоцитов	N <sub>A</sub> двуядерных гепатоцитов	N <sub>A</sub> синусоидных клеток
1	2	3	4	5	6	7
Алкогольный гепатит						
Контроль, n = 5	94,9±0,5	5,1±0,5	18,8±1,9	21±2	0,4±0,1	6±1
Суспензия, n = 5	94,8±0,9	5,2±0,9	18,7±4,3	19±2	1,2±0,4*	8±1
Экстракт, n = 5	92,3±0,7*	7,7±0,7*	12,1±1,2*	17±1*	2,4±0,8*	9±1*
Этанол, n = 5	93,4±0,6	6,6±0,6*	14,3±1,3*	17±2	1±0,3*	10±1*
Суспензия до, n = 5	93,9±0,7	6,1±0,7*	15,7±1,8	16±2*	1±0,5	11±1*
Экстракт до, n = 5	94±0,7	6±0,7*	15,8±1,9*	18±2	0,8±0,2	9±2
Суспензия после, n = 5	89,2±1,9*#	10,8±1,9*#	8,5±2,0*#	23±1#	1,4±0,2*	10±1*
Экстракт после, n = 5	96,4±0,9*#	3,6±0,9*#	26,8±3,6*#	20±2	0,8±0,2	9±3
Парацетамоловый гепатит						
Контроль, n = 5	93,6±2,0	6,4±2	13,9±3,4	22±2	1,0±0,2	13±4
Суспензия, n = 5	94,3±0,9	5,7±1,9	16,0±4,4	19±3	1,0±0,5	6±2*
Экстракт, n = 5	94,3±1,3	5,7±1,3	17,3±4,2	20±3	0,2±0,1*	10±1
Парацетамол, n = 5	95±1,2	5,0±1,2	20,2±6,3*	20±1	0,4±0,1*	9±1
Суспензия до, n = 5	95,5±0,4	4,5±0,4*	21,3±1,7*	20±1	1,0±0,1#	9±1
Экстракт до, n = 5	96,8±0,4*#	3,2±0,5*	27,7±4,2*#	20±1	0,8±0,4	9±1
Суспензия после, n = 5	95,0±1,2	5±1,2	20,2±6,3*	21±1	0,6±0,2	12±5
Экстракт после, n = 5	91,7±1,2#	8,3±1,2#	10,9±1,6#	25±2	1,4±0,4	14±3

1	2	3	4	5	6	7
ВЗК						
Контроль, $n = 5$	93,5±1,6	7,8±1,3	12,4±2,5	20±2	1±0,2	8±2
Суспензия, $n = 5$	93,9±1,6	6,91±1,6	16,3±3,8	20±2	0,6±0,2	7±2
Экстракт, $n = 5$	93,2±1,3	6,8±1,3	14,2±3,6	22±2	1±0,3	11±1
ДСН, $n = 5$	90,2±1,2*	9,8±1,4	9,6±1,5	21±1	1±0,5	10±2
Суспензия до, $n = 8$	92,2±1	7,8±1,0	12±1,6	20±2	0,2±0,1*:#	12±2
Экстракт до, $n = 8$	92,8±0,7	7,2±0,7	13±1,3	22±2	0,8±0,3	11±1
Суспензия после, $n = 8$	91,6±1,2	8,4±0,8	11±1,8	20±2	1,2±0,4	10±3
Экстракт после, $n = 8$	90,1±0,6*	9,9±0,6	9,1±0,6	21±1	1,4±0,4	10±3
Циклофосфан, $n = 5$	90,8±1,6	9,2±1,6	10,2±2,2	20±4	1±0,4	11±3
Преднизолон, $n = 5$	91,2±0,7	8,8±0,7	10,5±0,9	21±1	1±0,2	10±2

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы негативного контроля, # – группы позитивного контроля.

паренхимы к строме увеличилась по сравнению с группами «контроль» и «этанол». В группах «этанол», «суспензия после» количество двуядерных гепатоцитов и синусоидных клеток было больше, чем в контроле (см. табл. 2).

При парацетамоловом гепатите Vv гепатоцитов не изменялась; в группе «экстракт до» величина показателя была меньше, чем в контроле и группе без лечения; в группе «экстракт после» – по сравнению с группой без лечения. Показано значимое уменьшение Vv синусоидов в группах «экстракт до» и «суспензия до» относительно контроля и возрастание в группе «экстракт после» относительно группы «парацетамол». Следует отметить, что у мышей разных групп с гепатитом, индуцированным парацетамолом, наблюдалось возрастание величины соотношения паренхима/строма, за исключением постиндукционного введения экстракта суспензии. Кроме того, в группе «парацетамол» выявлено уменьшение количества двуядерных гепатоцитов (см. табл. 2). У мышей групп «ВЗК» и «экстракт после» значимо умень-

шается Vv гепатоцитов, а в группе «суспензия до» – количество двуядерных гепатоцитов по сравнению с контролем.

При индукции алкогольного гепатита только в группе «экстракт после» наблюдалось увеличение глубины крипт в тонкой кишке по сравнению с контролем и группой «ВЗК» без лечения (табл. 3). В то же время во всех опытных группах выявлено значимое уменьшение длины ворсинок тонкой кишки и, как следствие, увеличение соотношения глубины крипт к длине ворсинок в сравнении с контролем. По сравнению с контролем в опытных группах увеличилась толщина слизистой оболочки тонкой кишки (за исключением группы «суспензия после») и мышечной оболочки тонкой кишки (за исключением группы сочетания этанола и суспензии цианобактерии), количество клеток Панета в группе «экстракт после», а также уменьшилось количество бокаловидных клеток. При моделировании гепатита парацетамолом выявлено увеличение глубины крипт тонкой кишки в группе «экстракт до», длины ворсинок

Таблица 3. Показатели морфометрии тонкой кишки мышей при гепатитах и ВЗК

Table 3. Small intestine morphometric characteristics in mice with inflammatory bowel disease and hepatitis

Параметр	Глубина крипт, мкм	Длина ворсинок, мкм	Глубина крипт/длина ворсинок	Толщина слизистой оболочки, мкм	Толщина мышечной оболочки, мкм	N <sub>A</sub> митозов	N <sub>A</sub> клеток Панета	N <sub>A</sub> интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов	N <sub>A</sub> бокаловидных клеток на 100 эпителиоцитов
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Алкогольный гепатит									
Контроль, n = 5	90±20	679±225	0,13±0,03	14±3	30±3	2,6±1	2,4±0,7	8±3	25±5
Суспензия, n = 5	87±11	483±50	0,18±0,03*	18±4	21±7	2±0,7	2,4±0,5	11±3	12±1*
Экстракт, n = 5	97±14	389±19*	0,25±0,04*	16±1	24±3	3,2±0,8	2,4±0,6	12±4	11±3*
Этанол, n = 5	107±20	398±24*	0,27±0,06*	24±5*	56±8*	2,4±0,5	2,6±0,5	8±4	7±2*
Суспензия до, n = 5	106±10	306±30*#	0,34±0,02*	23±7*	66±36	2,3±0,4	2,9±0,6	14±4	12±1*
Экстракт до, n = 5	115±17	320±54*#	0,36±0,05*	20±4*	59±20*	2,4±0,5	2±0,7	10±3	7±2*
Суспензия после, n = 5	90±23	374±76*	0,26±0,04*	10±4#	26±4#	2,5±0,5	2,6±0,5	10±4	7±3*
Экстракт после, n = 5	146±10*#	212±5*#	0,68±0,05*#	31±9*	98±7*#	2,2±0,4	4,2±0,8*#	11±4	15±6*
Парацетамоловый гепатит									
Контроль, n = 5	118±3	373±21	0,32±0,09	18±5	33±4	2,4±0,5	2,4±0,5	12±1	7±2
Суспензия, n = 5	110±10	413±41	0,25±0,04	13±1	26±5	2,4±0,5	2,4±0,5	15±4	13±3*
Экстракт, n = 5	137±9*	483±38*	0,28±0,04	19±2	35±10	2±0,7	2,2±0,4	12±3	12±3
Парацетамол, n = 5	122±19	524±50*	0,23±0,03	15±2	35±3	1,6±0,5	2,4±0,5	16±2*	10±2
Суспензия до, n = 5	107±10	363±37#	0,24±0,04	19±2	81±20*#	2±0,7	2,6±0,6	12±3	11±2
Экстракт до, n = 5	145±15*	460±28	0,31±0,02	17±3	67±11*#	2,4±0,5	2,2±0,8	12±2	9±3
Суспензия после, n = 5	105±7	379±42#	0,28±0,03	19±6	41±4	1,4±0,5	2,2±0,4	12±4	9±2

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Экстракт после, $n = 5$	121±18	411±40 <sup>#</sup>	0,3±0,06	15±2	33±2	2,2±0,4	2,8±0,4	13±1	8±2
ВЗК									
Контроль, $n = 5$	276±48	932±104	0,3±0,06	32±5	125±7	2,4±0,5	2,4±0,5	4,4±0,7	13±4
Суспензия, $n = 5$	337±34	678±77*	0,5±0,05*	45±12	325±20*	1,8±0,5	3±0,7	2,6±0,8*	11±4
Экстракт, $n = 5$	346±42*	878±32	0,4±0,05	30,4±3	117±44	1,4±0,5	2,2±0,4	3±1	44±7,3*
ДСН, $n = 5$	235±52	818±75	0,3±0,09	32±5	108±32	1,4±0,5	2,6±0,5	4±0,5	17±5
Суспензия до, $n = 8$	294±35	1007±99 <sup>#</sup>	0,3±0,06	39±9	63±4* <sup>#</sup>	1,6±0,5	2,4±0,5	2,8±0,4* <sup>#</sup>	13±3
Экстракт до, $n = 8$	253±12	851±48	0,3±0,03	43±7	94±8*	2±0,7	1,8±0,4	4±1	17±4
Суспензия после, $n = 8$	248±29	978±37	0,25±0,04	46±9	81±10	1,4±0,5	2±0,7	4±1	24±4
Экстракт после, $n = 8$	83±8* <sup>#</sup>	616±56* <sup>#</sup>	0,13±0,02* <sup>#</sup>	29±3	32±7* <sup>#</sup>	1,8±0,4	2,8±0,4	3,2±0,4	19±2
Циклофосфан, $n = 5$	182±20* <sup>#</sup>	847±88	0,22±0,04	42±5	65±7* <sup>#</sup>	1,6±0,5	1,8±0,8	4,4±1,1	7±1* <sup>#</sup>
Преднизолон, $n = 5$	212±23	561±107* <sup>#</sup>	0,4±0,06	24±4	49±4* <sup>#</sup>	1,8±0,4	1,2±0,4	2,8±0,8	15±3

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы негативного контроля, # – группы позитивного контроля.

и количества интраэпителиальных лимфоцитов в позитивном контроле, толщины мышечной оболочки в группах «суспензия до» и «экстракт до» по сравнению с контролем (см. табл. 3).

Уменьшением глубины крипт тонкой кишки по сравнению с контролем и группой ВЗК без лечения сопровождалось предварительное назначение экстракта цианобактерии, а также лечение циклофосфаном, длины ворсинок – постиндукционное введение экстракта и преднизолона, соотношения этих показателей – постиндукционное введение экстракта. Следует отметить, что в опытных группах, получавших лечение, выявлено уменьшение толщины мышечной оболочки тонкой кишки; в группах «суспензия до» и «циклофосфан» показано уменьшение количества интраэпителиальных лимфоцитов и бокаловидных клеток в тонкой кишке соответственно (см. табл. 3).

Введение мышам этанола способствовало увеличению глубины крипт толстой кишки, назначение суспензии или экстракта цианобактерии во всех режимах отменяло данный эффект (табл. 4). Толщина подслизистой основы и мышечной оболочки толстой кишки при индукции гепатита этанолом уменьшалась, первый эффект усугубляло постиндукционное назначение суспензии, последний, напротив, отменяло назначение суспензии или экстракта цианобактерии во всех режимах. Введение животным парацетамола приводило к увеличению толщины мышечной оболочки толстой кишки, лечение суспензией или

экстрактом цианобактерии уменьшало ее, хотя и не до контрольных значений (см. табл. 4).

При моделировании ВЗК выявлено значимое уменьшение глубины крипт толстой кишки в сравнении с контролем. Также ДСН способствовал увеличению толщины подслизистой основы толстой кишки, введение суспензии и экстракта цианобактерии до индукции ВЗК, экстракта после индукции, а также преднизолона нормализуют данный параметр. При ВЗК без лечения и на фоне лечения выявлено значимое увеличение толщины мышечной оболочки толстой кишки. Только в группе ВЗК без лечения и в группе введения экстракта цианобактерии до ДСН выявлено увеличение количества клеток с фигурами митоза (см. табл. 4).

### Обсуждение

Среди причин развития токсического гепатита прием алкоголя и лекарственных средств занимают лидирующие позиции; алкоголь-ассоциированные заболевания могут варьировать от доброкачественного стеатоза печени до острого воспалительного алкогольного гепатита, ведущего к фиброзу и циррозу печени [10, 11]. ВЗК (болезнь Крона, язвенный неспецифический колит) представляют собой хроническое воспаление ЖКТ полиэтиологичной природы [12]. Вышеперечисленные патологии требуют разработки новых стратегий лечения, в том числе на основе биологически активных соединений цианобактерий.

**Таблица 4.** Показатели морфометрии толстой кишки мышей при гепатитах и ВЗК

**Table 4.** Large intestine morphometric characteristics in mice with inflammatory bowel disease and hepatitis

Параметр	Глубина крипт, мкм	Толщина подслизистой основы, мкм	Толщина мышечной оболочки, мкм	N <sub>A</sub> митозов
Алкогольный гепатит				
Контроль, n = 5	328±22	41±7	142±28	3±1
Суспензия, n = 5	282±32	24±4*	85±11*	2±0,5
Экстракт, n = 5	388±21*	21±3*	69±11*	2±1
Этанол, n = 5	514±47*	27±3*	50±9*	2±0,5
Суспензия до, n = 5	277±72 <sup>#</sup>	34±3	200±50 <sup>#</sup>	2±1
Экстракт до, n = 5	259±81 <sup>#</sup>	27±8	188±8 <sup>#</sup>	3±0,5
Суспензия после, n = 5	254±20 <sup>#</sup>	13±4**	116±22 <sup>#</sup>	1±0,5*
Экстракт после, n = 5	212±3*. <sup>#</sup>	23±3*	145±7 <sup>#</sup>	2±0,4

Парацетамоловый гепатит				
Контроль, $n = 5$	283±35	18±5	47±10	2±0,5
Суспензия, $n = 5$	242±32	30±5*	269±14*	2±1
Экстракт, $n = 5$	253±38	19±1	63±38	2±1
Парацетамол, $n = 5$	271±32	16±3	232±15*	1±0,5
Суспензия до, $n = 5$	363±19	29±14	156±7*#	2±0,5
Экстракт до, $n = 5$	254±34	34±11	181±20*#	1±0,5
Суспензия после, $n = 5$	288±18	20±7	121±45*#	1±0,5
Экстракт после, $n = 5$	293±50	14±1	101±8*#	2±1
ВЗК				
Контроль, $n = 5$	712±19	30±7	93±18	1,4±0,2
Суспензия, $n = 5$	521±20*	31±6	100±5	1,4±0,3
Экстракт, $n = 5$	422±41*	31±3	193±31*	1,8±0,4
ДСН, $n = 5$	459±46*	70±7*	277±51*	2,2±0,2*
Суспензия до, $n = 8$	503±76*	39±8#	194±24*#	1,4±0,3#
Экстракт до, $n = 8$	329±37*#	37±8#	101±28#	2,2±0,2*
Суспензия после, $n = 8$	556±85*	76±6*	306±38*	1,4±0,2#
Экстракт после, $n = 8$	374±48*	39±11	216±14*	1,4±0,3#
Циклофосфан, $n = 5$	424±81*	71±11*	169±30*#	1,4±0,3#
Преднизолон, $n = 5$	349±90*	32±4#	156±13*#	1,8±0,4

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы негативного контроля, # – группы позитивного контроля.

Следует прежде всего указать на противовоспалительный эффект цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarpi*, о котором свидетельствует выявленное в настоящем исследовании уменьшение количества лейкоцитов в крови мышей с алкогольным гепатитом и ВЗК. С другой стороны, цианобактерия способствует поддержанию количества лейкоцитов на уровне интактных мышей в противовес значимому снижению их в группе с парацетамоловым гепатитом без лечения. Одновременное увеличение в крови мышей активности печеночных аминотрансфераз и содержания

билирубина свидетельствует о повреждении гепатоцитов, а введение цианобактерии мышам с токсическими гепатитами значительно снижает уровень данных показателей. Мы склонны объяснять этот эффект антиоксидантным действием фикобилипротеинов (фикоцианин, аллофикоцианин, фикоэритрин), флавоноидов и витаминов, содержащихся в цианобактериях и способных предотвращать или снижать проявления окислительного стресса [5].

Морфометрия образцов печени выявила изменение Vv гепатоцитов и синусоидов. К увеличе-

нию Vv синусоидов может приводить закупорка мелких вен печени и, наоборот, ее уменьшение свидетельствует о нормализации кровотока в печени; уменьшение Vv гепатоцитов может быть следствием метаболических сдвигов в клетках, способствующих накоплению жиров, в частности триглицеридов. Рост количества двуядерных гепатоцитов является компенсаторно-приспособительной реакцией печени, отражая регенераторные процессы, в том числе гипертрофию гепатоцитов как результат гибели части клеток печени при повреждении, или же являться следствием ответной реакции на окислительный стресс. Синусоидные клетки (эндотелиальные синусоидные клетки, клетки Ито, клетки Купфера, ямочные и дендритные клетки) осуществляют «барьерную» функцию печени (филтрация, эндоцитоз, презентация антигенов, рекрутирование лейкоцитов в очаг повреждения, а также регуляция активности гепатоцитов через продукцию цитокинов и ростовых факторов) в печеночных синусоидах, а увеличение их количества при алкогольном гепатите может отражать активацию воспаления в печени.

Морфометрия тонкой кишки при гепатитах и ВЗК выявила изменения глубины крипт, длины ворсинок, толщины мышечного слоя и количества некоторых клеток. Факт уменьшения глубины крипт тонкой кишки отражает снижение регенераторного потенциала, так как именно в основании крипт находятся стволовые клетки кишечника, ответственные за обновление эпителиальной выстилки и поддержание клеточного гомеостаза. Уменьшение длины ворсинок тонкой кишки отражает снижение пристеночного пищеварения и транспорта питательных веществ как следствие влияния токсических веществ. Возрастание толщины слизистой оболочки при алкогольном гепатите может быть результатом влияния биологически активных соединений цианобактерии, в том числе цианотоксинов. Выявленное увеличение толщины мышечного слоя тонкой кишки указывает на компенсаторную гипертрофию, необходимую для усиления перистальтики кишечника. С учетом важной роли клеток Панета в обеспечении локальной защиты слизистой оболочки тонкой кишки от микроорганизмов (синтез  $\alpha$ -дефензинов, катепсина G и лизоцима), уменьшение их количества является неблагоприятным фактором и может быть следствием воспалительного процесса в кишечнике. Бокаловидные клетки, синтезируя муцин, защищают слизистую оболочку от воздействия физических и механических факторов и проникновения патогенных микроорганизмов, а выявленное снижение их числа может способствовать пролонгации воспаления

в кишечнике. В то же время факт уменьшения количества интраэпителиальных лимфоцитов в кишечнике свидетельствует о снижении выраженности воспалительного процесса.

Уменьшение толщины подслизистой основы толстой кишки может быть проявлением воспалительного процесса в слизистой оболочке, приводящего к нарушению целостности собственной пластинки слизистой оболочки, или же следствием нарушения кровоснабжения, что способствует распространению воспалительного процесса на подслизистую основу и мышечный слой кишки. Уменьшение толщины мышечной оболочки толстой кишки – вероятно, результат дистрофических и атрофических процессов на фоне воспаления.

Полученные нами результаты противовоспалительного и гепатопротекторного действия цианобактерии *Leptolyngbya cf. ectocarpi* при гепатитах и ВЗК согласуются с данными других авторов [7, 8]. Отсутствие явных признаков повреждения печени и слизистой оболочки кишечника у мышей, скорее всего, является результатом кратковременного введения иницирующих агентов, что могло не вызвать явных морфологических признаков воспаления, но наличие признаков повреждения гепатоцитов (активность печеночных трансаминаз, содержание билирубина) и повышение количества лейкоцитов в крови указывают на воспалительную реакцию. С другой стороны, не всегда получается иницировать значимые повреждения слизистой оболочки кишечника у мышей (язвы, эрозии, воспалительная инфильтрация) введением ДСН[13].

## Заключение

На экспериментальных моделях токсического гепатита (этанол, парацетамол) и ВЗК (ДСН) у мышей линии C57Bl6 и CD-1 выявлен противовоспалительный и гепатопротекторный эффект цианобактерии *Leptolyngbya cf. ectocarpi*, который требует дальнейшего изучения и выявления потенциального биологически активного соединения в ее составе для дальнейшей трансляции в клиническую практику.

## Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (Клинические рекомендации для врачей). *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2019;29(1):101–131. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131

- Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaia M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–131. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
2. Chidiac A.S., Buckley N.A., Noghrehchi F., Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2023;19(5):297–317. doi: 10.1080/17425255.2023.2223959
3. Åberg F., Jiang Z.G., Cortez-Pinto H., Månstör V. Alcohol-associated liver disease – Global epidemiology. *Hepatology*. 2024;80(6):1307–1322. doi: 10.1097/HEP.0000000000000899
4. Cosín-Roger J. Inflammatory bowel disease: Immune function, tissue fibrosis and current therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(12):6416. doi: 10.3390/ijms25126416
5. Nandagopal P., Steven A.N., Chan L.W., Rahmat Z., Jamaluddin H., Mohd Noh N.I. Bioactive metabolites produced by cyanobacteria for growth adaptation and their pharmacological properties. *Biology (Basel)*. 2021;10(10):1061. doi: 10.3390/biology10101061
6. González-Arceo M., Gómez-Zorita S., Aguirre L., Portillo M.P. Effect of microalgae and macroalgae extracts on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2021;13(6):2017. doi: 10.3390/nu13062017
7. Mohamed N.A., Hashem M.A.M., Alzaharani A.M., Abdel-Moneim A.M., Abdou H.M. Hepatoprotective effect of *Spirulina platensis* against carbon tetrachloride-induced liver injury in male rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2021;73(11):1562–1570. doi: 10.1093/jpp/rgab107
8. Nasab S.J., Feizi A., Hajhashemi P., Entezari M.H., Sharma M., Adibi P., Bagherniya M. Effects of *Spirulina (Arthrospira) platensis* supplementation on intestinal permeability, antioxidant and inflammatory markers, quality of life and disease severity in patients with constipated-predominant irritable bowel syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr. J.* 2025;24(1):64. doi: 10.1186/s12937-025-01132-6
9. Aprioku J.S., Gospel P. Concurrent administration of acetaminophen and ethanol: impact on mouse liver and testis. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2020;32(6):1065–1074. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0136
10. Rutledge S., Brown R.S. Jr. Acute alcoholic hepatitis: new and experimental medications. *Clin. Liver Dis.* 2026;30(1):71–92. doi: 10.1016/j.cld.2025.09.005
11. Zhao X., Li Y., Yang L., Chen X., Zhang J., Chen T., Wang H., Li F., Cheng C., Wu J., Cong J., Yin W., Li J., Wang X. GPR35 prevents drug-induced liver injury via the Gas-cAMP-PKA axis in macrophages. *Cell Mol. Life Sci.* 2025;82(1):219. doi: 10.1007/s00018-025-05751-4
12. Mocci G., Orrù G., Onidi F.M., Corpino M., Marongiu A., Argiolas G.M., Runfola M., Manunza R., Locci G., Tamponi E., Zolfino T., Usai Satta P., Muscas A., Rossino R., Savasta S., Congia M. Clinical and genetic characteristics of pediatric patients with inflammatory bowel disease transitioning to adult medicine: a single-center ten-year experience. *J. Clin. Med.* 2025;14(11):3741. doi: 10.3390/jcm14113741
13. Xu H., Cai F., Li P., Wang X., Yao Y., Chang X., Bi Z., Sun H., Zhuang H., Hua Z.C. Characterization and analysis of the temporal and spatial dynamic of several enteritis modeling methodologies. *Front. Immunol.* 2021;12:727664. doi: 10.3389/fimmu.2021.727664

#### Сведения об авторах:

Лыков Александр Петрович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Уваров Иван Павлович, ORCID: 0000-0002-2725-3281, e-mail: 79139206791@mail.ru

Долгалева Евгений Константинович, e-mail: dolgalev2394@mail.ru

#### Information about the authors:

Alexandr P. Lykov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Ivan P. Uvarov, ORCID: 0000-0002-2725-3281, e-mail: 79139206791@mail.ru

Eugeniy K. Dolgalev, e-mail: dolgalev2394@mail.ru

Поступила в редакцию 28.01.2026

После доработки 08.04.2026

После повторной доработки 18.05.2026

Принята к публикации 20.05.2026

Received 28.01.2026

Revision received 08.04.2026

Second revision received 18.05.2026

Accepted 20.05.2026

## Влияние ингаляций ксенона на систему гемостаза и функцию печени лабораторных животных на фоне развития острого респираторного дистресс-синдрома

А.А. Чуринов<sup>1,2</sup>, Е.П. Федорова<sup>1,3</sup>, М.В. Филонова<sup>1,2</sup>, Т.Ю. Дубская<sup>1</sup>, Т.В. Ветошкина<sup>1</sup>, Л.А. Сандрикина<sup>1,3</sup>, Т.И. Фомина<sup>1</sup>, О.В. Неупокоева<sup>1</sup>, С.А. Наумов<sup>1</sup>, М.Ю. Минакова<sup>1</sup>, В.В. Удут<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН  
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

<sup>2</sup> Томский государственный университет  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### Резюме

Ксенон, являясь инертным газом, не образует химические связи с белками и оказывает комплексное воздействие на органы и системы организма через биофизические процессы. Изучалась система гемостаза и функция печени ввиду того, что все ферменты прокоагулянтного пути, будучи сериновыми протеазами, синтезируются преимущественно в печени в виде неактивных проферментов и в такой форме циркулируют в крови. Цель исследования – оценить влияние ингаляционной смеси Xe/O<sub>2</sub> на систему гемостаза и функцию печени на фоне развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у крыс. **Материал и методы.** В эксперименте использовано 75 самок аутбредных крыс. В условиях общей анестезии ОРДС моделировали путем интратрахеального введения раствора соляной кислоты с пепсином, доведенного до pH 1,2. Коррекцию вызванных эффектов осуществляли ингаляциями смеси Xe/O<sub>2</sub> в соотношении 70 % / 30 %. Исследовали показатели гемостаза (протромбиновое время, активированное парциальное тромбопластиновое время, концентрацию фибриногена, антитромбина III) и биохимические параметры (активность АсАТ и АлАТ, лактатдегидрогеназы, содержание триглицеридов, С-реактивного белка). **Результаты.** Применение ингаляционной смеси Xe/O<sub>2</sub> на фоне развития ОРДС приводило к увеличению протромбинового и активированного парциального тромбопластинового времени, нормализации уровня антитромбина III относительно величин соответствующих показателей в группе «ОРДС», а также к снижению биохимических параметров до контрольных значений. **Заключение.** Показано положительное влияние ингаляций Xe/O<sub>2</sub> на изученные жизненно важные показатели организма при развитии ОРДС.

**Ключевые слова:** беспородные крысы, острый респираторный дистресс-синдром, ксенон, гемостаз.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Пашенко Антону Константиновичу, инженеру СКБ «Смена» ФГАОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники».

**Автор для переписки.** Федорова Е.П., e-mail: fedorova-elen@mail.ru

**Для цитирования.** Чуринов А.А., Федорова Е.П., Филонова М.В., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Неупокоева О.В., Наумов С.А., Минакова М.Ю., Удут В.В. Влияние ингаляций ксенона на систему гемостаза и функцию печени лабораторных животных на фоне развития острого респираторного дистресс-синдрома. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):71–80. doi: 10.18699/SSMJ20260307

## The effect of xenon inhalation on the hemostasis system and liver function of laboratory animals during the development of acute respiratory distress syndrome

A.A. Churin<sup>1,2</sup>, E.P. Fedorova<sup>1,3</sup>, M.V. Filonova<sup>1,2</sup>, T.Yu. Dubskaya<sup>1</sup>, T.V. Vetoshkina<sup>1</sup>, L.A. Sandrikina<sup>1,3</sup>, T.I. Fomina<sup>1</sup>, O.V. Neupokoeva<sup>1</sup>, S.A. Naumov<sup>1</sup>, M.Yu. Minakova<sup>1</sup>, V.V. Udut<sup>1</sup>

<sup>1</sup> E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the RAS

634028, Tomsk, Lenina ave., 3

<sup>2</sup> Tomsk State University

634050, Tomsk, Lenina ave., 36

<sup>3</sup> Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia

634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

## Abstract

Xenon, being an inert gas, does not form chemical bonds with proteins and has a complex effect on the organs and systems of the body through biophysical processes. The hemostasis system and liver function were studied in view of the fact that all enzymes of the procoagulant pathway, being serine proteases, are synthesized mainly in the liver in the form of inactive proenzymes and circulate in the blood in this form. The aim of the study was to evaluate the impact of inhaled xenon-oxygen mixtures on hemostasis system and liver function in rats with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Material and methods.** 75 female outbred rats were used in the experiment. Under general anesthesia, ARDS was modeled by intratracheal administration of a solution of hydrochloric acid with pepsin, adjusted to pH 1.2. Correction of the induced effects was performed by inhalation of a Xe/O<sub>2</sub> mixture at a ratio of 70 % / 30 %. Hemostatic parameters (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, antithrombin III concentration), as well as biochemical parameters (activity of aspartate and alanine aminotransferases, lactate dehydrogenase, triglyceride, C-reactive protein content) were measured. **Results.** The use of an inhalation mixture of Xe/O<sub>2</sub> in the context of ARDS leads to an increase in coagulation hemostasis parameters (prothrombin time and activated partial thromboplastin time), normalization of antithrombin III content compared to the ARDS group, as well as to decrease of biochemical to control values. **Conclusions.** The conducted experimental study showed a positive effect of Xe/O<sub>2</sub> inhalations on the studied vital parameters of the body during the development of ARDS.

**Key words:** outbred rats, acute respiratory distress syndrome, xenon, hemostasis.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** To Anton Konstantinovich Paschenko, engineer of Special Design Bureau "Smena" of Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics.

**Correspondence author.** Fedorova E.P., e-mail: fedorova-elen@mail.ru

**Citation.** Churin A.A., Fedorova E.P., Filonova M.V., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Neupokoeva O.V., Naumov S.A., Minakova M.Yu., Udut V.V. The effect of xenon inhalation on the hemostasis system and liver function of laboratory animals during the development of acute respiratory distress syndrome. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):71–80. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260307

## Введение

Ксенон, инертный газ без запаха, вкуса и цвета, не токсичный и не образующий химические связи с белками, оказывает свое влияние на метаболизм через биофизические процессы [1, 2]. Имея большое поляризуемое электронное облако, он может растворяться в паренхиматозной ткани, плазме крови и эритроцитах (его коэффициенты растворимости Оствальда составляют ~0,1, ~0,09 и ~0,2 соответственно) [3]. Одной из клеточных мишеней ксенона является индуцируемый гипоксией фактор-1α (HIF-1α) [4]. Активация HIF-1α повышает устойчивость организма к экстремаль-

ным физическим нагрузкам, что имеет клиническое значение при ишемических заболеваниях миокарда, головного мозга и других органов [5]. Благотворное терапевтическое воздействие ксенона выявлено по результатам тромбозластографии у больных острым коронарным синдромом, что проявлялось в снижении коагуляционного потенциала [6, 7]. У пациентов с COVID-19 ингаляции газа приводили к стабилизации клинического состояния, что сопровождалось снижением содержания NT-proBNP, коррелировавшим с уровнем сердечного тропонина и сопряженным с прогнозом течения COVID-19 [6, 8, 9].

Эффекты ксенона реализуются на уровне активно кровоснабжающихся органов с большим содержанием липидов (головной мозг, надпочечники и др.) [6]. При этом газ оказывает комплексное воздействие на организм – антигипоксическое, нейропротекторное, кардиотоническое [10, 11]. В связи с описанными выше положительными эффектами ксенона особый интерес представляет воздействие ингаляций ксенон-кислородной смеси на функцию печени и систему гемостаза (неактивные проферменты прокоагулянтного пути системы гемостаза являются сериновыми протеазами, синтезирующимися в печени [12]) в экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), изучение эффектов которого и послужило целью настоящей работы.

### Материал и методы

В исследовании использовано 75 самок беспородных крыс, поставляемых питомником НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга). Пол крыс выбирали согласно проведенным ранее скрининговым исследованиям, не выявившим значимой разницы между самцами и самками, при этом была отмечена тенденция к более реактивным проявлениям со стороны звена коагуляционного гемостаза у самок. Данный факт являлся критерием выбора для получения гиперкоагуляционной реакции вплоть до тромбозов на фоне развития ОРДС. Крысы содержались согласно правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Использование животных, а также дизайн исследования одобрены Комиссией по биоэтике НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, протокол-заявка № 190102021 от 3 ноября 2021 г.

ОРДС моделировали прямым повреждением легких, предварительно подвергнув лабораторных животных общей анестезии (0,3 мл/кг ксилазина (Interchemiewerken, Нидерланды) и 0,2 мл/кг золетила (ВИРБАК, Франция). В условиях общей анестезии ОРДС моделировали путем интратрахеального введения. Повреждение легких достигалось при однократном интратрахеальном введении 0,1 мл раствора соляной кислоты с пепсином, доведенного до pH 1,2 («ацидин-пепсин») (ОАО «Белмедпрепараты»), на животное. В ходе исследования лабораторных животных разделили на три группы: крысы, перенесшие ОРДС («ОРДС»,  $n = 25$ ); получавшие ингаляции ксенон-кислородной

смеси на фоне ОРДС («ОРДС+Xe»,  $n = 25$ ); получавшие в эквивалентном объеме интратрахеально 0,9%-й раствор NaCl (контрольная группа,  $n = 25$ ). Смесь ксенона и кислорода в соотношении 70 % / 30 % подавали в герметичную ингаляционную камеру, ее состав контролировали газоанализатором ГКМ-03 (ЗАО «ИНСОВТ», Россия). Для удаления избытка CO<sub>2</sub> использовали натронную известь (Alba Healthcare, США). Ингаляции длительностью 20 мин проводили с 1-х по 5-е сутки наблюдения один раз в день. Материал для изучения функции печени и системы гемостаза забирали на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 14-е сутки наблюдения после моделирования ОРДС.

Для подтверждения поражения легких использовали морфологические методы исследования (изготовленные стандартными методами гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и анализировали на микроскопе AxioLab A1 (Carl Zeiss, Германия) [13]). Кровь из сердца забирали в пробирки, содержащие 3,8 % цитрата натрия в соотношении 1:9 (цитрат натрия : кровь) (для коагулологического анализа) либо активатор свертывания (пробирки с напылением диоксида кремния для биохимических исследований). Плазму крови, бедную тромбоцитами, получали двукратным центрифугированием цитратной крови (сначала при 200 g 10 мин, затем супернатант – при 2000 g 15 мин, оба раза при +4 °C), и проводили стандартный коагулологический скрининг: определяли протромбиновое время (ПВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), концентрацию фибриногена, активность антитромбина III (АТ-III). Для исследования ПВ, АПТВ, концентрации фибриногена использовали наборы фирмы ООО «Технология стандарт». Активность антитромбина III изучали хромогенным методом, используя наборы НПО «Ренам». Систему гемостаза изучали на полуавтоматическом анализаторе Helena C4 (Helena BioSciences Europe, Великобритания). Биохимическое исследование крови проводили на автоматическом анализаторе ERBA XL-100 (EU), используя наборы фирмы АО «Вектор-бест». В сыворотке крови крыс определяли следующие биохимические маркеры поражения печени и воспалительного процесса: активность АлАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержание триглицеридов (ТГЦ), С-реактивного белка (СРБ).

Для статистического анализа полученные данные обсчитывали в среде программы StatPlus (вер. 7.6.5). Определяли для каждой группы среднее ( $M$ ) и ошибку среднего арифметического ( $m$ ), результаты представляли в виде  $M \pm m$ . Используя стандартизированные коэффициенты асим-

метрии и эксцесса, выявляли нормальность распределения. При нормальном распределении для оценки различий использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

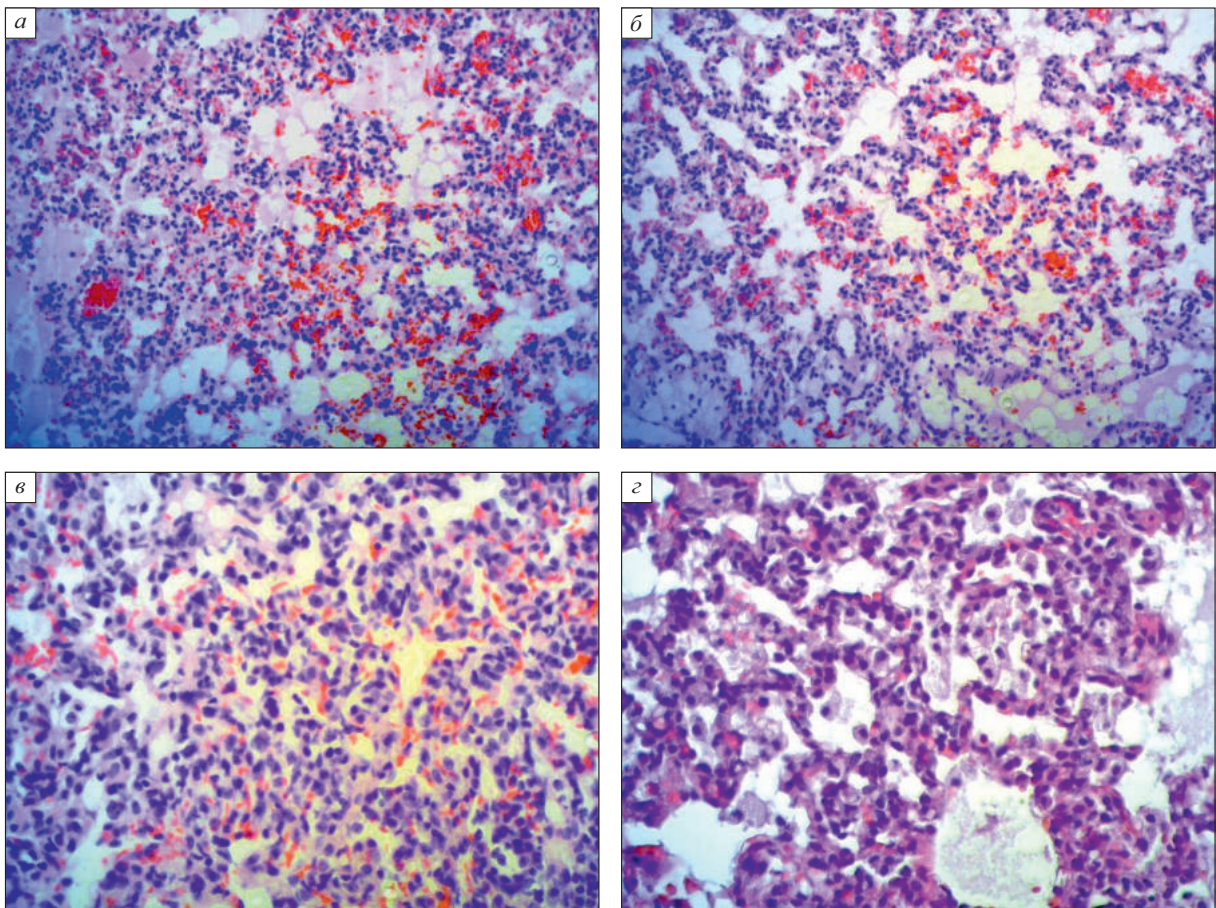
### Результаты и их обсуждение

Ранее нами показано, что прямое поражение легких путем интратрахеального введения крысам ацидин-пепсина приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и нарушениям в системе гемостаза (сокращением ПВ и АПТВ, повышением концентрации фибриногена и нарушением активности АТ III) [14].

Через 24 ч после интратрахеального введения ацидин-пепсина при гистологическом исследовании

легких крыс группы «ОРДС» выявлен очаговый некроз эпителия слизистой оболочки бронхов и гемодинамические нарушения в виде гиперемии межальвеолярных капилляров и вен, микротромбозов и кровоизлияний в интерстиций, сопровождавшиеся периваскулярным и перибронхиальным отеком, скоплением серозной жидкости в альвеолах (рис. 1, а). На гистологических препаратах легких крыс, получавших ингаляционную смесь Хе/О<sub>2</sub> через 1 ч после введения повреждающего фактора, визуально определялось снижение выраженности полнокровия сосудов и степени заполнения альвеол отечной жидкостью (рис. 1, б).

К 3–5 суткам в группе «ОРДС» явления гиперемии и отека легких сохранялись. Появлялись мелкие ателектазы. В бронхах усиливалось слущивание эпителия, что сопровождалось изъяз-



**Рис. 1.** Морфологическая картина легких крыс через 24 ч после введения ацидин-пепсина в группе ОРДС ( $\times 150$ ) (а) и в группе «ОРДС+Хе» ( $\times 150$ ) (б), на 14-е сутки после введения ацидин-пепсина в группе ОРДС ( $\times 150$ ) (в) и в группе «ОРДС+Хе» ( $\times 150$ ) (г). Окраска гематоксилином и эозином

**Fig. 1.** Morphological picture of rat lungs 24 hours after acidin-pepsin administration in the ARDS group ( $\times 150$ ) (а) and in the ARDS+Xe group ( $\times 150$ ) (б), 14 days after acidin-pepsin administration in the ARDS group ( $\times 150$ ) (в) and in the ARDS+Xe group ( $\times 150$ ) (г). Staining with hematoxylin and eosin

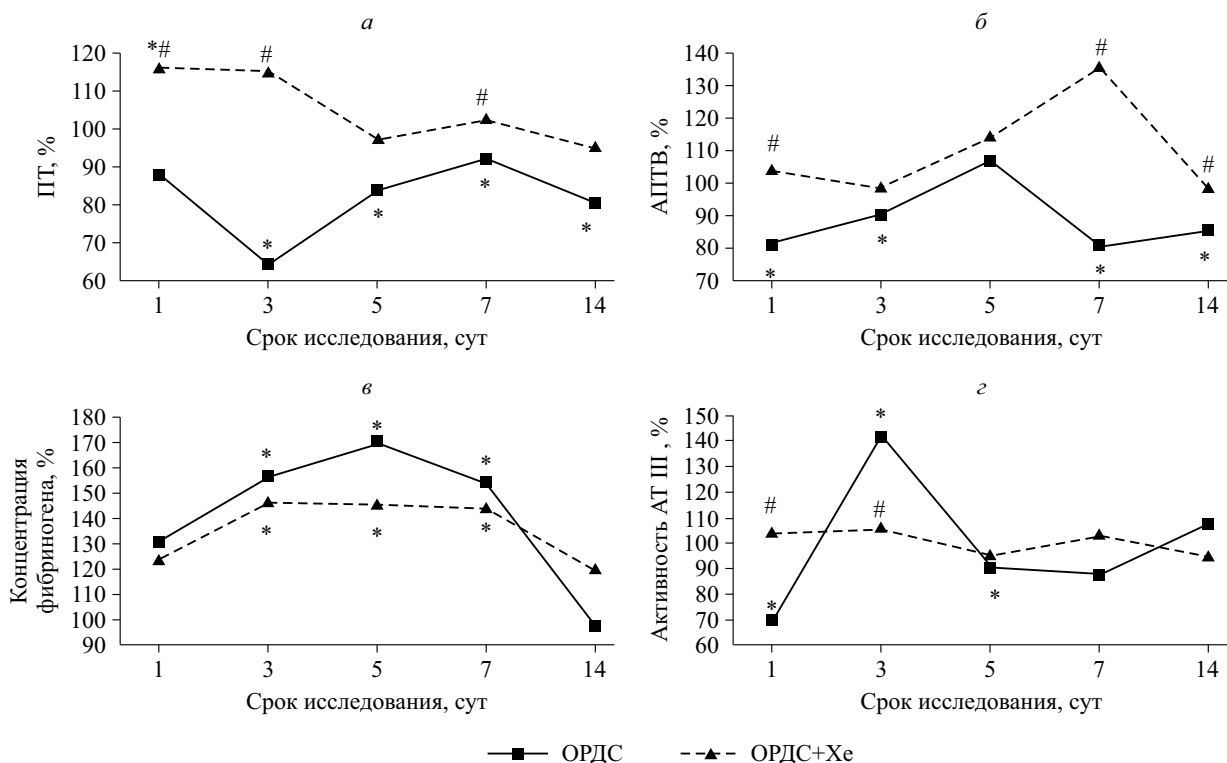
влениями в некоторых участках, в просвете бронхов выявлялся фибринозный экссудат, а также скопления детрита и нейтрофильных лейкоцитов. Увеличивалась интенсивность воспалительной инфильтрации паренхимы легких. Клеточный состав инфильтрата в основном был представлен лимфоцитами. Кроме того, в инфильтрате встречались нейтрофилы, фибробласты и макрофаги. Особенно много макрофагов обнаруживалось в инфильтрате легких крыс группы «ОРДС + Хе». В последующие сроки эксперимента в легких крыс обеих групп, перенесших ОРДС, отмечены процессы восстановления слизистой оболочки бронхов, а также снижение выраженности отека легочной паренхимы. У крыс, получавших ингаляции Хе/O<sub>2</sub>, сохранялась тенденция к увеличению количества макрофагов как в интерстиции легких, так и в просвете альвеол.

К 14-м суткам в ответ на повреждающее воздействие ацидин-пепсина в легких крыс отмечалось утолщение межальвеолярных перегородок за счет большого количества фибробластов в воспалительном инфильтрате (рис. 1, в). В паренхи-

ме легких крыс, получивших ингаляции на фоне развития ОРДС, отмечено значительно меньшее количество фибробластов (рис. 1, з). В условиях преобладания прокоагуляционной активности происходит дифференцировка фибробластов в миофибробласты, что приводит к профибротическому эффекту за счет снижения деградации внеклеточного матрикса [15]. Таким образом, ингаляции Хе/O<sub>2</sub>, приводя к уменьшению количества фибробластов в легких, поврежденных ацидин-пепсином, снижают вероятность развития пневмофиброза как неблагоприятного исхода воспаления, вызванного ОРДС.

Для исследования системы гемостаза нами выбраны показатели, которые могут отражать картину коагулологических изменений в целом, а именно ПВ, АПТВ, концентрация фибриногена, а также АТ III, активность которого соответствует состоянию системы естественных антикоагулянтов и гемостатического потенциала.

Из рис. 2 следует, что применение ингаляций смеси Хе/O<sub>2</sub> на модели ОРДС нивелирует нарушения, вызванные применением ацидин-пепси-



**Рис. 2.** Влияние ингаляций смеси Хе/O<sub>2</sub> на показатели коагулограммы экспериментальных животных на фоне развития ОРДС: ПТ (а), АПТВ (б), концентрацию фибриногена (в), активность АТ III (з). Показатели контрольной группы животных приняты за 100%; обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы контроля, # – группы «ОРДС»

**Fig. 2.** The effect of inhalation of Хе/O<sub>2</sub> mixture on coagulogram parameters of experimental animals against the background of ARDS development: prothrombin time (а), activated partial thromboplastin time (б), fibrinogen concentration (в), АТ III activity (з). The indicators of the control group of animals are taken as 100%; \*  $p < 0.05$  compared to control group, #  $p < 0.05$  compared to "ARDS" group

на. Так, ПВ в группе «ОРДС + Хе» на 3-и и 7-е сутки было больше на 51 и 11 % соответственно ( $p < 0,05$ ), чем в группе «ОРДС» (рис. 2, а), АПТВ демонстрировало сходную динамику (на 1-е, 7-е и 14-е сутки) (рис. 2, б). Такой феномен может быть объяснен защитой эндотелиальных клеток сосудистого русла ксеноном благодаря ингибированию активности NF-κB и снижению уровня молекул адгезии [16]. Так, в экспериментах *in vitro* N.C. Weber et al. для активации эндотелиальных клеток, полученных из пупочной вены человека, использовали провоспалительный цитокин TNF-α, что приводило к повышению экспрессии молекул межклеточной (ICAM-1) и сосудистой (VCAM-1) адгезии. Предварительная обработка эндотелия ксеноном (50 об.%, трижды по 5 мин) сопровождалась снижением экспрессии мРНК и белка ICAM-1 и VCAM-1 и ингибированием индуцированной TNF-α транскрипционной активности NF-κB [17].

Ингаляции не влияли на концентрацию фибриногена, которая была выше контрольных значений в период с 3-х по 7-е сутки (рис. 2, в). Согласно данным литературы, ксенон является ингибитором тканевого активатора плазминогена; плазминоген способствует расщеплению фибриногена, и ингибирование его тканевого активатора приводит к повышению концентрации фибриногена в крови [18]. В системе естественных антикоагулянтов при применении ингаляций отмечалась положительная динамика на 1-е и 3-и сутки, в тот период, когда выявлено наиболее выраженное укорочение ПВ.

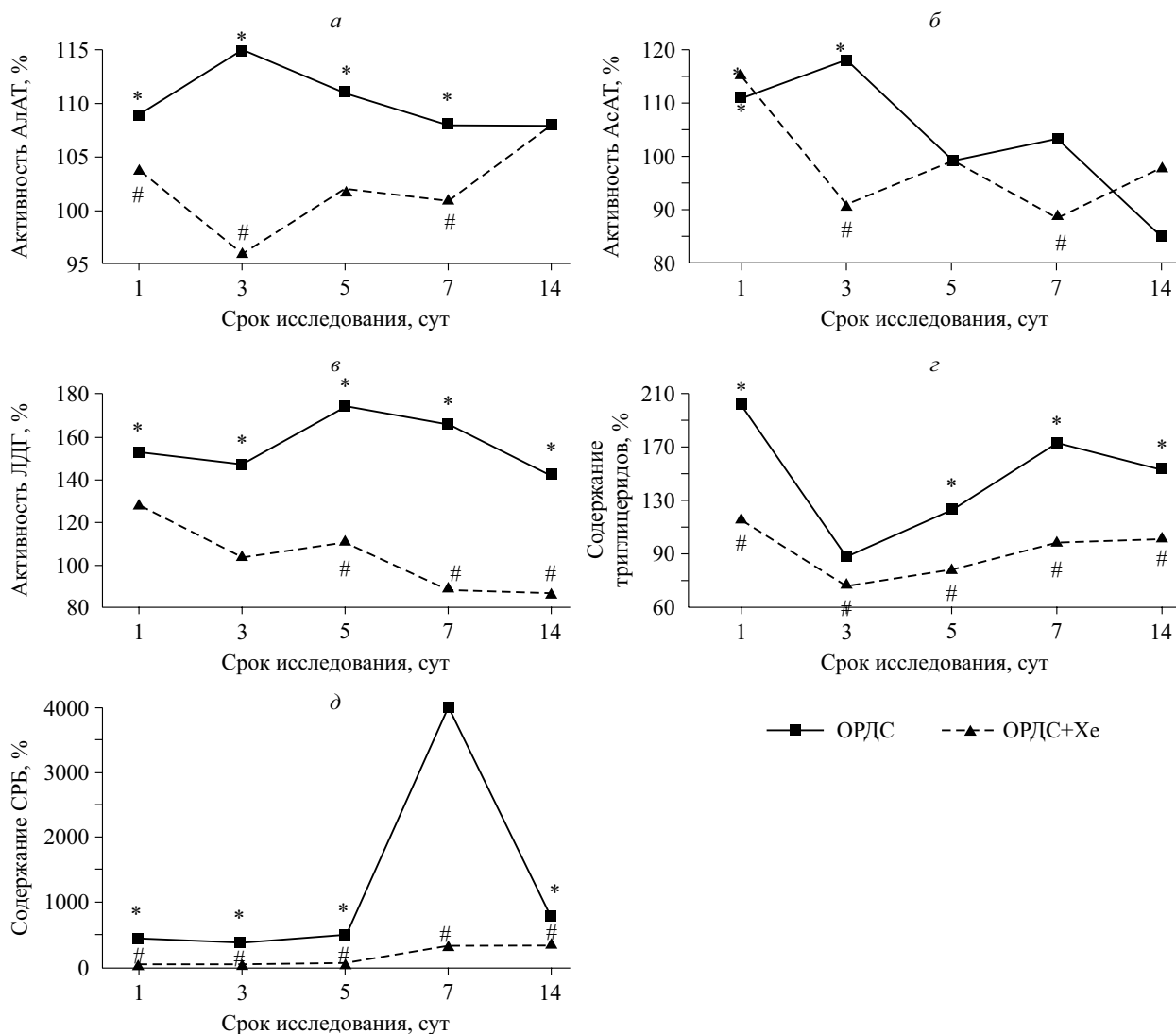
Развитие ОРДС сопровождалось изменением биохимических показателей крови. Ингаляции Хе/O<sub>2</sub> снижали выраженность признаков ОРДС и приводили к их восстановлению до контрольных величин. Базовым биохимическим маркером поражения печени является активность трансаминаз, которая, как правило, повышается при патологии печени вследствие активного цитолиза гепатоцитов [19–21]. В настоящем исследовании обнаружено положительное влияние ингаляций Хе/O<sub>2</sub> на данный показатель. Так, активность АлАТ в группе «ОРДС+Хе» на 1-е, 3-и, 7-е сутки наблюдения была меньше, чем у животных группы «ОРДС» (на 5, 19 и 7 % соответственно) (рис. 3, а), активность АсАТ – на 3 и 7 сутки (на 27 и 14 % соответственно) (рис. 3, б).

О повреждении органов на ранних этапах свидетельствует повышение активности ЛДГ – фермента, который выбрасывается в межклеточное пространство в результате нарушения целостности мембраны [22]. Нами обнаружено, что при развитии ОРДС активность ЛДГ в течение всего периода исследования увеличена, а на

фоне ингаляций, начиная с 5-х суток и до окончания исследования, не отличается от контрольных значений (рис. 3, в). Содержание триглицеридов в группе «ОРДС» превышало контрольные значения на протяжении всего периода исследования, при применении ингаляций Хе/O<sub>2</sub> оно было меньше, чем в группе «ОРДС», в течение всего периода наблюдений (за исключением 3-х суток). Увеличение содержания триглицеридов может быть связано с воспалительными процессами, возникающими вследствие развития ОРДС. Провоспалительные цитокины, такие как TNF-α, приводят к увеличению содержания жирных кислот за счет их синтеза *de novo* в печени, повышения липолиза жировой ткани с активацией транспорта жирных кислот в печень, уменьшения их окисления, секреции гепатоцитами и клиренса липопротеинов, что в итоге и приводит к росту уровня триглицеридов [23]. Помимо этого, провоспалительные цитокины способствуют ингибированию липопротеинлипазы за счет активации ангиопоэтиноподобного белка 4 и, как следствие, нарушению метаболизма липопротеинов, составной частью которых являются триглицериды [24]. Так, результаты, полученные в группе животных «ОРДС + Хе», могут свидетельствовать о противовоспалительных свойствах ксенона. Это же подтверждают данные об уровне СРБ, который был ниже соответствующих значений показателя в группе «ОРДС» в течение всего периода исследований (рис. 3, д).

## Заключение

Показано, что применение смеси Хе/O<sub>2</sub> в условиях экспериментального моделирования ОРДС нормализует изученные параметры гемостаза и печени животных. Так, выявлено снижение показателей коагуляционного звена гемостаза, таких как ПВ и АПТВ, а также активация системы естественных антикоагулянтов организма, что проявляется в нормализации уровня АТ III. В свою очередь, Хе способен снижать интенсивность индуцированного свободнорадикального окисления за счет активации антиоксидантных ферментов в печени (каталазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы) [25]. О детоксицирующей и цитопротективной функции ксенона [6] также свидетельствует выявленное в настоящем исследовании уменьшение активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ на фоне применения смеси Хе/O<sub>2</sub>. На его противовоспалительные свойства указывает снижение содержания СРБИ и (косвенно) триглицеридов. Таким образом, в проведенном экспериментальном исследовании показано положительное влияние ингаляций



**Рис. 3.** Влияние ингаляций  $Xe/O_2$  на динамику биохимических показателей на фоне развития ОРДС: активность АлАТ (а), АсАТ (б), ЛДГ (в), содержание триглицеридов (г), СРБ (д). Показатели контрольной группы животных приняты за 100 %; обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы контроля, # – группы «ОРДС»

**Fig. 3.** The effect of  $Xe/O_2$  inhalations on the dynamics of biochemical parameters against the background of ARDS development: activity of alanine aminotransferase (а), aspartate aminotransferase (б), lactate dehydrogenase (в), content of triglycerides (г), C-reactive protein (д). The indicators of the control group of animals are taken as 100%; \*  $p < 0.05$  compared to control group, #  $p < 0.05$  compared to “ARDS” group

$Xe/O_2$  на изученные жизненно важные показатели организма при развитии ОРДС.

### Список литературы / References

1. Курбангалиев Р.И., Авсейцева Т.Ю., Потапкина Ю.М. Опыт применения ксенона в лечении больных неврологического профиля. Инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей: сб. тез. докл. IV Междунар. конф., Москва, 13 ноября 2013 г. М., 2013; 75–81. Режим доступа: [http://kremlin-neurology.ru/library/Conference\\_neuro-2013\\_itog.pdf](http://kremlin-neurology.ru/library/Conference_neuro-2013_itog.pdf) (дата обращения: 09.09.2025).

kremlin-neurology.ru/library/Conference\_neuro-2013\_itog.pdf (дата обращения: 09.09.2025).

Kurbangaliev R.I., Avseitseva T.Yu., Potapkina Yu.M. Experience of using xenon in the treatment of neurological patients. Innovative medical technologies in the field of neurology and related medical specialties: coll. thes. rep. IV Intern. conf., Moscow, November 13, 2013. Moscow, 2013. P. 75–81. [In Russian]. Available at: [http://kremlin-neurology.ru/library/Conference\\_neuro-2013\\_itog.pdf](http://kremlin-neurology.ru/library/Conference_neuro-2013_itog.pdf) (date of request: 09.09.2025)

2. Герасимова Ю.Ю., Ермаков М.А. Нейропротективные эффекты субнаркологических и нар-

котических концентраций медицинского ксенона. *Вестн. СМУС74*. 2017;3(3):21–24.

Gerasimova Yu.Yu., Ermakov M.A. Neuroprotective effects of subnarcotic and narcotic concentrations of medical xenon. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti = Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2017;3(3):21–24. [In Russian]

3. Marshall H., Stewart N.J., Chan H., Rao M., Norquay G., and Jim M. In vivo methods and applications of xenon-129 magnetic resonance. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 2021;122:42–62. doi: 10.1016/j.pnmrs.2020.11.002

4. McGuigan S., Marie D.J., O'Bryan L.J., Flores F.J., Evered L., Silbert B. Scott D.A. The cellular mechanisms associated with the anesthetic and neuroprotective properties of xenon: a systematic review of the preclinical literature. *Front. Neurosci.* 2023;17:1225191. doi: 10.3389/fnins.2023.1225191

5. Щербак Н.С., Галагудза М.М., Шляхто Е.В. Роль индуцируемого гипоксией фактора-1 (hif-1) в реализации цитопротективного эффекта ишемического и фармакологического посткондиционирования. *Рос. кардиол. ж.* 2014;(11):70–75. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-70-75

Shcherbak N.S., Galagudza M.M., Shlyakhto E.V. The role of hypoxia-induced factor-1 (hif-1) in the cytoprotective effect of ischemic and pharmacological postconditioning. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2014;11(115):70–75. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-70-75

6. Мясникова В.В., Сахнов С.Н., Романов А.В. Цитопротективное действие ксенона // *Соврем. пробл. науки и образ.* 2023;(1):93. doi: 10.17513/spno.32446

Myasnikova V.V., Sakhnov S.N., Romanov A.V. Cytoprotective effect of xenon. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2023;1:93. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.32446

7. Молчанов Н.В., Потиевская В.И., Пулина Н.Н., Шебзухова Е.Х. Лечение больных с острым коронарным синдромом ингаляциями ксенона. *Доктор.Ру*. 2012;(10):85–89.

Molchanov N.V., Potievskaya V.I., Pulina N.N., Shebzukhova E.H. Treatment of patients with acute coronary syndrome with xenon inhalation. *Doktor.Ru = Doctor.Ru* 2012;(10):85–89. [In Russian].

8. Мамедов М.Н., Родионова Ю.В., Явело И.С., Смирнова М.И., Дудинская Е.Н., Потиевская В.И. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. *Круглый стол. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2021;20(3):73–86. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2849

Mammadov M.N., Rodionova Yu.V., Yavelov I.S., Smirnova M.I., Dudinskaya E.N., Potievskaya V.I. Coronavirus infection from the perspective of an interdisciplinary approach. Round table discussion. *Kardio-*

*vaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):73–86. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2849

9. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017

10. Николаев Л.Л., Петрова М.В., Болихова Н.А., Добровольская Н.Ю., Потапов А.В. Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы. *Эффектив. фармакотерапия*. 2014;(57):6–9.

Nikolaev L.L., Petrova M.V., Bolikhova N.A., Dobrovolskaya N.Yu., Potapov A.V. Xenon as a component of adjuvant therapy in chemotherapy for breast cancer patients. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2014;(57):6–9. [In Russian].

11. Федоров С.С., Могильников С.В., Федоров С.Ю., Антонов А.А. Изменения системной гемодинамики у больных артериальной гипертензией под воздействием ксенон-кислородной смеси. *Вестн. нов. мед. технол.* 2012;19(2):266–269

Fedorov S.S., Mogilnikov S.V., Fedorov S.Yu., Antonov A.A. Changes in systemic hemodynamics in patients with arterial hypertension under the influence of xenon-oxygen mixture. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2012;19(2): 266–269. [In Russian].

12. Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Дмитриева Л.А. Коагуляционный гемостаз: современный взгляд, патология, диагностика. *Байкальский мед. журн.* 2025;4(2):32–52. doi: 10.57256/2949-0715-2025-4-2-32-52

Gutsol L.O., Egorova I.E., Seminsky I.Zh., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Dmitrieva L.A. Coagulation hemostasis: Modern view, pathology, diagnostics. *Baikal Medical Journal*. 2025;4(2): 32–52. doi: 10.57256/2949-0715-2025-4-2-32-52. [In Russian].

13. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1969. 422 с.

Merkulov G.A. Course of pathohistological technique. Leningrad: Meditsina, 1969. 422 p. [In Russian].

14. Федорова Е.П., Филонова М.В., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Неупокоева О.В., Минакова М.Ю., Чурин А.А. Изучение нарушений систем жизнеобеспечения организма в условиях экспериментального поражения легких. *Вестн. СурГУ. Мед.* 2024;17(4):75–81. doi: 10.35266/2949-3447-2024-4-10

Fedorova E.P., Filonova M.V., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I.,

- Neupokoeva O.V., Minakova M.Yu., Churin A.A. Study of disorders of the body's life support systems in conditions of experimental lung damage. *Vestnik SurGU. Meditsina = Bulletin of SurGU. Medicine*. 2024;17(4):75–81. [In Russian]. doi: 10.35266/2949-3447-2024-4-10
15. Kobayashi H., Tachi A., Hagita S. Time course of histopathology of bleomycin-induced pulmonary fibrosis using an intratracheal sprayer in mice. *Exp. Anim*. 2024;1(73):41–49. doi: 10.1538/expanim.23-0048
16. Шпичко А.И., Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шабанов А.К., Шпичко Н.П., Каданцева К.К. Кардиопротективные свойства ксенона. *Неотлож. мед. помощь, ж. им. Н.В. Склифосовского*. 2020;9(2):264–272. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272
- Shpichko A.I., Grebenchikov O.A., Molchanov I.V., Shabanov A.K., Shpichko N.P., Kadantseva K.K. Cardioprotective properties of xenon. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch', zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo = Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. [In Russian]. 2020;9(2):264–272. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-2-264-272
17. Weber N.C., Kandler J., Schlack W., Grueber Y., Frädorf J., Preckel B. Intermittent pharmacologic pretreatment by xenon, isoflurane, nitrous oxide, and the opioid morphine prevents tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. *Anesthesiology*. 2008;108(2):199–207. doi: 10.1097/01.anes.0000299441.32091.ed
18. Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И., Евсеев А.К., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж. и др. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Неотлож. мед. помощь, ж. им. Н.В. Склифосовского*. 2020;9(1):85–95. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95
- Grebenchikov O.A., Shpichko A.I., Yevseyev A.K., Molchanov I.V., Shabanov A.K., Khusainov S.Z., et al. Neuroprotective properties of xenon according to experimental studies (a literature review). *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch', zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo = Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(1):85–95. [In Russian]. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95
19. Гилева О.Г. Биохимические маркеры повреждения печени при фруктозоиндуцированной диете у крыс. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии*. 2020;23(9):53–58. doi: 10.29296/25877313-2020-09-08
- Gileva O.G. Biochemical markers of liver damage with a fructose-induced diet in rats. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2020;23(9):53–58. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2020-09-08
20. Зудова А.И., Мухлынина Е.А., Гетте И.Ф., Соломатина Л.В. Изменение гематологических и биохимических показателей крови мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):86–93. doi: 10.18699/SSMJ20250109.
- Zudova A.I., Mukhlynina E.A., Gette I.F., Solomatina L.V. Changes in haematological and biochemical blood parameters of C57Bl/6 mice in acute paracetamol poisoning. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. [In Russian]. 2025;45(1):86–93. doi: 10.18699/SSMJ20250109
21. Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. 672 с.
- Dolgov V.V. Clinical Laboratory diagnostics: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2025. 672 p.
22. Смолянкин Д.А., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Репина Э.Ф. Определение активности щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови белых беспородных крыс после введения хлорида кадмия *per os*. *Мед. труда и экол. человека*. 2020;(3):101–107. doi: 10.24411/2411-3794-2020-10313
- Smolyankin D.A., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Baygildin S.S., Karimov D.O., Repina E.F. Determination of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase activity in blood serum of white rats after cadmium chloride peros administration. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology*. 2020;(3):101–107. [In Russian]. doi: 10.24411/2411-3794-2020-10313
23. Krauss R.M., Grunfeld C., Doerrler W.T., Feingold K.R. Tumor necrosis factor acutely increases plasma levels of very low-density lipoproteins of normal size and composition. *Endocrinology*. 1990;127:1016–1021. doi: 10.1210/endo-127-3-1016
24. Коньшко Н.А., Вольнец Л.И., Коньшко Г.С. Показатели липидного обмена у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. *Инфекц. болезни: новости, мнения, обуч.* 2024;13(1): 58–66. doi: 10.33029/2305-3496-2024-13-1-58-66
- Konyshko N.A., Volynets L.I., Konyshko G.S. Lipid metabolism indicators in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2024;13(1):58–66. [In Russian]. doi: 10.33029/2305-3496-2024-13-1-58-66
25. Потиевская В.И., Шветский Ф.М., Кузнецов С.В., Потапов С.В. Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека. *Доктор.Ру*. 2017;(6):55–59.
- Potievskaya V.I., Shvetский F.M., Kuznetsov S.V., Potapov S.V. The current understanding of how xenon acts in the human body. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*. 2017;(6):55–59. [In Russian].

**Сведения об авторах:**

**Чурин Алексей Александрович**, д.м.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0002-6088-7286,  
e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Федорова Елена Павловна**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6788-964X, e-mail: fedorova-elen@mail.ru

**Филонова Мария Васильевна**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0262-8136, e-mail: maria-caurus7@yandex.ru

**Дубская Татьяна Юрьевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0203-3768, e-mail: tatatox@mail.ru

**Ветошкина Татьяна Владимировна**, к.б.н., ORCID: 0000-0003-4167-1612, e-mail: Veto2101@mail.ru

**Сандрикина Любовь Александровна**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: ermolaeva\_la@mail.ru

**Фомина Татьяна Ивановна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9863-9464, e-mail: fomina49@gmail.com

**Неупокоева Оксана Владимировна**, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5732-0705, e-mail: repaov@mail.ru

**Наумов Сергей Александрович**, д.м.н., проф.

**Минакова Мария Юрьевна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3385-3662, e-mail: nii@pharmso.ru

**Удут Владимир Васильевич**, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

**Information about the authors:**

**Alexey A. Churin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6088-7286,  
e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Elena P. Fedorova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6788-964X, e-mail: fedorova-elen@mail.ru

**Maria V. Filonova**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0262-8136,  
e-mail: maria-caurus7@yandex.ru

**Tatyana Yu. Dubskaya**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0203-3768, e-mail: tatatox@mail.ru

**Tatyana V. Vetoshkina**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4167-1612, e-mail: Veto2101@mail.ru

**Lyubov A. Sandrikina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-0353,  
e-mail: ermolaeva\_la@mail.ru

**Tatyana I. Fomina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9863-9464, e-mail: fomina49@gmail.com

**Oksana V. Neupokoeva**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5732-0705,  
e-mail: repaov@mail.ru

**Sergey A. Naumov**, doctor of medical sciences, professor

**Maria Yu. Minakova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3385-3662, e-mail: nii@pharmso.ru

**Vladimir V. Udut**, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS,  
ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

*Поступила в редакцию 03.09.2025*

*После доработки 10.12.2025*

*После повторной доработки 28.04.2026*

*Принята к публикации 29.04.2026*

*Received 03.09.2025*

*Revision received 10.12.2025*

*Second revision received 28.04.2026*

*Accepted 29.04.2026*

## Сравнительный фармакоэкономический анализ последовательных линий терапии распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: данные реальной клинической практики

Н.А. Власова<sup>1,2</sup>, Е.В. Елисеева<sup>2</sup>, В.И. Апанасевич<sup>2</sup>, С.С. Старцев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Сахалинский областной клинический онкологический диспансер  
693010, г. Южно-Сахалинск, ул. Алексея Максимовича Горького, 3

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России  
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

### Резюме

Целью исследования является оценка применения различных схем медикаментозного лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) с позиций фармакоэкономики. **Материал и методы.** Проведено изучение трех стратегий лечения поздних стадий ГЦК, когда применялись одна, две и три последовательные линии медикаментозной терапии с расчетом показателя «затраты – эффективность» (Cost-Effectiveness Ratio, CER) и инкрементального показателя «затраты – эффективность» (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER). Кроме того, выполнено сравнение показателей ICER с референтным значением порога готовности платить (ППП). В исследование было включено 53 пациента с нерезектабельными формами ГЦК, из которых 37, 13 и 3 получали соответственно одну, две и три линии медикаментозной терапии. **Результаты.** Продолжительность первой, второй и третьей линий терапии значимо не различались. Стоимость проведения первой линии была меньше, чем второй и третьей. Показатель CER был минимальным при проведении одной линии терапии и максимальным для трех линий. Выживаемость существенно различалась только между группами одной и двух линий терапии. Медиана выживаемости в группах первой, второй и третьей линий терапии составила 1,25, 1,83 и 2,0 года соответственно, однако различия между группами 1 и 3, а также между группами 2 и 3 не были статистически значимыми. Показатель ICER при сравнении различных схем терапии был минимальным при сопоставлении одной и двух линий терапии, максимальным – при сравнении двух и трех линий лечения, и во всех случаях показатель превышал ППП, принятый за референтный (2 592 000 руб./год). **Заключение.** Стратегии с двумя и тремя линиями терапии, хотя и ассоциированы с приростом выживаемости, характеризуются инкрементальной стоимостью дополнительного года жизни, существенно превышающей референтный ППП. Это указывает на их ограниченную экономическую приемлемость в рамках принятой методологии оценки. Решение об их применении должно приниматься индивидуально, с учетом клинических прогностических факторов и с осознанием высокой финансовой нагрузки на систему здравоохранения. Результаты могут быть использованы при планировании финансирования и схем медикаментозного лечения пациентов с ГЦК в отечественной системе здравоохранения.

**Ключевые слова:** анализ затрат и выгод, гепатоцеллюлярная карцинома, здравоохранение, новообразование печени, прогноз, референтные значения, фармакоэкономика.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Власова Н.А., e-mail: vlasovanad@list.ru

**Для цитирования.** Власова Н.А., Елисеева Е.В., Апанасевич В.И., Старцев С.С. Сравнительный фармакоэкономический анализ последовательных линий терапии распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: данные реальной клинической практики. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):81–91. doi: 10.18699/SSMJ20260308

## Comparative pharmacoeconomic analysis of sequential treatment lines for advanced hepatocellular carcinoma: a real-world clinical practice study

N.A. Vlasova<sup>1,2</sup>, E.V. Eliseeva<sup>2</sup>, V.I. Apanasevich<sup>2</sup>, S.S. Startsev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary  
693010, Yuzno-Sakhalinsk, Aleksey Maksimovich Gorkogo st., 3

<sup>2</sup> Pacific State Medical University of Minzdrav of Russia  
690002, Vladivostok, Ostryakova ave., 2

## Abstract

Aim of the study was to conduct a pharmacoeconomic evaluation of different drug therapy regimens for hepatocellular carcinoma (HCC). **Material and Methods.** This study assessed three treatment strategies for advanced HCC, involving the use of one, two, and three sequential lines of drug therapy. The analysis included the calculation of the Cost-Effectiveness Ratio (CER) and the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Furthermore, the ICER values were compared against a reference willingness-to-pay (WTP) threshold. The study included 53 patients with unresectable HCC, of whom 37, 13, and 3 received one, two, and three lines of drug therapy, respectively. **Results.** The duration of the first, second, and third lines of therapy did not differ significantly. The cost of the first line of therapy was the lowest when compared to the second and third lines. The value of CER was minimal for one line of therapy and maximal for three lines. Overall survival differed significantly only between the groups receiving one and two lines of therapy. The median survival in the groups receiving 1, 2, and 3 lines of therapy was 1.25, 1.83 and 2.0 years, respectively; however, the differences between the 1- and 3-line groups, as well as between the 2- and 3-line groups, were statistically insignificant. The ICER was lowest when comparing one versus two lines of therapy and highest when comparing two versus three lines. In all cases, the ICER exceeded the adopted reference WTP threshold of 2,592,000 RUB/year. **Conclusions.** Although strategies involving two and three lines of therapy are associated with a gain in survival, they are characterized by an incremental cost per additional year of life that substantially exceeds the reference WTP threshold. This indicates their limited cost-effectiveness within the adopted evaluation framework. The decision to use these strategies should be made on an individual basis, considering clinical prognostic factors and with an awareness of the substantial financial burden they impose on the healthcare system. These results can be used in funding allocation and drug therapy planning in HCC patients within the domestic healthcare system.

**Key words:** cost-benefit analysis, hepatocellular carcinoma, healthcare, liver neoplasms, prognosis, reference values, pharmacoeconomics.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Vlasova N.A., e-mail: vlasovanad@list.ru

**Citation.** Vlasova N.A., Eliseeva E.V., Apanasevich V.I., Startsev S.S. Comparative pharmacoeconomic analysis of sequential treatment lines for advanced hepatocellular carcinoma: a real-world clinical practice study. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):81–91. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260308

## Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) среди злокачественных новообразований печени занимает одно из ведущих мест и характеризуется высокими показателями летальности. Заболеваемость ГЦК утроилась в период с 1975 по 2005 г. и продолжает расти, что во многом обусловлено поздней диагностикой и ограниченными возможностями радикального лечения [1]. Наиболее эффективным методом терапии на ранних стадиях ГЦК остается хирургическое вмешательство, однако у большинства пациентов данное злокачественное новообразование диагностируется на поздних сроках, когда радикальное лечение уже невозможно. У большинства пациентов с неоперабельной прогрессирующей ГЦК однолетняя выживаемость составляет менее 40 %, пятилетняя – менее 10 % [1, 2]. В таких случаях прибегают главным образом к системной медикаментоз-

ной терапии, включающей таргетные препараты и иммуноонкологические средства; первым препаратом такого типа был мультитаргетный ингибитор тирозинкиназы (ИТК) сорафениб [3]. После первоначального одобрения сорафениба для клинического применения в течение почти десяти лет наблюдался дефицит новых методов лечения [4–6]. Однако, начиная с одобрения для применения в клинике регорафениба [7] в 2017 г., эффективность при терапии ГЦК продемонстрировали еще 5 препаратов, в течение следующих двух лет вошедшие в клиническую практику: ленватиниб [8] и кабозантиниб [9], ингибиторы контрольных точек (ИКТ) пембролизумаб [10] и ниволумаб [11], а также рамуцирумаб – моноклональное антитело к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) 2 типа [12].

С расширением арсенала системных препаратов, доступных для последовательного применения в рамках первой, второй и третьей линий

терапии, возникает необходимость оценки не только клинической, но и экономической эффективности различных терапевтических стратегий. Несмотря на клиническую эффективность препаратов для лечения ГЦК, их стоимость и общая экономическая нагрузка на систему здравоохранения являются значительными. Фармакоэкономический подход позволяет оценить затраты системы здравоохранения с учетом получаемого терапевтического эффекта, выраженного, в том числе, в увеличении продолжительности жизни, а также определить стратегию, сбалансированную по показателю «затраты – эффективность» (cost-effectiveness). Для сопоставления различных терапевтических подходов применяются ключевые показатели: CER («затраты – эффективность»), который оценивает стоимость одного года жизни, и ICER (инкрементный показатель «затраты – эффективность»), демонстрирующий добавочные издержки на единицу улучшения состояния здоровья [13]. В анализе «затраты–полезность» мерой эффективности выступает показатель QALY («годы качественной жизни»), широко используемый в различных странах. Он учитывает не только продолжительность, но и качество жизни пациента, отдавая предпочтение методам лечения, улучшающим самочувствие. Пороговое значение ICER определяется как порог готовности платить (ППП) за единицу клинической пользы для конкретного лекарства и отражает приемлемые затраты на достижение определенного терапевтического результата для конкретной группы пациентов [14]. ППП служит одним из критериев для принятия решений о включении препарата в систему возмещения расходов в таких странах, как Великобритания, Шотландия, США, Канада, Нидерланды, Польша, Ирландия, Бразилия, Таиланд, Австралия и Новая Зеландия. Существуют различные методы определения ППП: метод «стандарта по гемодиализу», «прецедентный анализ» (изучение предыдущих решений), метод оценки теневой цены бюджета и метод ВОЗ, признанный оптимальным [15]. Несмотря на разработанные методики, в Российской Федерации официально установленный ППП отсутствует, что создает трудности для проведения стандартизированных фармакоэкономических оценок, а также для использования ППП в процессе принятия решений, в том числе и при формировании программ государственного финансирования здравоохранения.

В современных международных исследованиях активно изучается экономическая эффективность последовательных линий терапии ГЦК. В ряде метаанализов продемонстрировано, что применение стратегий, включающих комбинирование препаратов (например, атезолизумаба и

бевацизумаба в первой линии), приводит к улучшению показателей выживаемости, но нередко ассоциировано с высокими затратами [16, 17]. В связи с постоянным расширением арсенала препаратов и ростом расходов на лечение, весьма ограниченным объемом знаний о фармакоэкономической эффективности медикаментозной терапии поздних стадий ГЦК актуальность фармакоэкономических исследований, основанных на данных реальной клинической практики, особенно в условиях российского здравоохранения, не вызывает сомнений [18].

Целью данного исследования является сравнительный анализ затрат и эффективности трех стратегий медикаментозного лечения ГЦК (с применением одной, двух и трех линий терапии) на основе данных реальной клинической практики и определение наиболее экономически рациональной стратегии с учетом референтного ППП.

## Материал и методы

Материалом для исследования послужили данные 53 пациентов с поздними стадиями ГЦК, получавших медикаментозное противоопухолевое лечение на территории Сахалинской области в 2019–2023 гг. Дизайн исследования: наблюдательное, ретроспективное, одноцентровое. Критериями включения в исследование являлись верифицированный диагноз нерезектабельной ГЦК, возраст старше 18 лет, получение как минимум одной линии системной лекарственной терапии в указанный период. Критериями исключения служили отсутствие данных о выживаемости, одновременное участие в клинических исследованиях с предоставлением исследуемых препаратов. Сформированы три группы по количеству примененных линий медикаментозного лечения: 37 пациентов получали одну линию терапии (группа 1), 13 – две (группа 2), и 3 – три (группа 3). Каждая линия терапии включала современные препараты, наиболее часто применяемые в России: ИТК (сорафениб, леватиниб, рамуцизумаб), ИКТ (пембролизумаб, ниволумаб), а также комбинированные схемы с использованием локорегионарных методов в отдельных случаях (табл. 1). Проведен фармакоэкономический анализ, заключавшийся в сравнении указанных стратегий системной медикаментозной терапии ГЦК.

Оценка лечения проводилась с позиций государственной системы здравоохранения с учетом российского стандарта оказания медицинской помощи больным с ГЦК, утвержденного приказом Минздравсоцразвития РФ № 161н от 02.03.2016 «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при гепатоцеллюлярном раке

печени», отечественных рекомендаций по медикаментозной терапии ГЦК 2020 г. Российского общества клинической онкологии [19], рекомендаций Европейской ассоциации исследования печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) по лечению ГЦК 2024 г. [20]. В расчет включались только прямые медицинские затраты на лекарственную терапию. Стоимость препаратов определялась на основе зарегистрированных в России цен и курсов валют на момент проведения анализа. Затраты на диагностику, мониторинг и лечение нежелательных явлений не учитывались ввиду ретроспективного характера исследования и неполноты соответствующих данных. Эффективность терапии измерялась в годах общей выживаемости. Данные о выживаемости получены из медицинской документации. Продолжительность жизни пациентов выражалась в годах, а экономические затраты – в российских рублях. Экономическая эффективность каждой стратегии медикаментозной терапии ГЦК оценивалась по величине CER (отношение суммарных затрат к количеству прожитых лет, отражающее стоимость одного года жизни при использовании соответствующей стратегии) и ICER (отношение прироста затрат к приросту эффективности при переходе от одной стратегии к другой).

Показатель CER рассчитывался по формуле «CER = Общая стоимость лечения / Общая продолжительность жизни» и выражался отношением «руб. / годы». Показатель ICER рассчитывался по формуле «ICER = (Затраты 2 – Затраты 1) / (Эффективность 2 – Эффективность 1)» и также выражался отношением «руб. / годы». В качестве показателя затрат мы использовали стоимость проведения линии терапии, для учета затрат на хирургические и интервенционные методы лечения – объединение стоимости последних со стоимостью проведения 1 линии медикаментозной терапии (в качестве допущения). Показателем эффективности служила продолжительность общей выживаемости. На основании величины ICER можно сделать заключение, насколько дороже обходится каждый год жизни при переходе от одной стратегии к другой, а также оценить экономическую эффективность увеличения продолжительности жизни при использовании другой стратегии. Также выполнено сравнение значений CER и ППП. В отсутствие официально установленного ППП в нашей стране за ориентир принимали значение, полученное методом ВОЗ, и равное трехкратному валовому внутреннему продукту (ВВП) на душу населения за 2023 г., что при ВВП на душу населения в размере 12 000 долл. США и курсе 72 руб./долл. США составило 2 592 000 руб. [15, 21]. Анализ чувствительности не проводился

ввиду ретроспективного характера исследования и ограниченного объема данных.

Полученная информация была собрана в базе данных с использованием программного продукта Microsoft Excel 2019. Статистическая обработка проводилась при помощи программы с открытым исходным кодом PAST 5.2.2 [22], а также в средах разработки с открытым исходным кодом Jupyter Notebook и Google Colab (язык программирования Python 3.8) с использованием библиотек Pandas, NumPy, SciPy. Непрерывные данные представлены в виде медиан (Me) и значений 1-го (Q1) и 3-го (Q3) квартилей (Me [Q1; Q3]), категориальные – в виде единиц и процентов (долей). Значимость различий между несвязанными непрерывными данными рассчитывалась с использованием U-критерия Манна–Уитни, различия признавались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Большинство пациентов получили только первую линию терапии ( $n = 37$ ), что было обусловлено высокой частотой начальной диагностики и доступностью препаратов. Среди препаратов, использованных в ходе как первой, так и второй линий терапии, наиболее часто применялись ленаватиниб и сорафениб, из дополнительных методов лечения – химиоэмболизация печеночных артерий (табл. 1).

В ходе проведения второй линии (13 пациентов) лечение назначалось больным с прогрессирующим заболеванием, где добавлялись или сменялись препараты, включая ИКТ (пембролизумаб, ниволюмаб). Третья линия (3 пациента) применялась ограниченно, преимущественно в условиях клинических протоколов. Продолжительность первой, второй и третьей линий терапии значимо не различались. Стоимость проведения первой линии была меньше, чем второй и третьей, в то время как различий по стоимости между второй и третьей линиями не выявлено (табл. 2). Общая стоимость лечения пациентов первой группы и CER также были минимальными, вторая и третья группы по величинам данных показателей не различались. Выживаемость была статистически значимо лучше у пациентов, получавших вторую линию терапии, чем у лиц первой группы; для больных третьей группы отличий не выявлено, что может быть связано с малым размером как всей выборки, так и группы 3 (см. табл. 2).

Суммарная продолжительность жизни пациентов с ГЦК, которые получали одну, две и три линии медикаментозной терапии составила соответственно 658 месяцев (54,8 года), 384 месяца (32 года) и 69 месяцев (5,8 года). Наибольший

Таблица 1. Характеристики лечения ГЦК (случаи применения)

Table 1. Characteristics of hepatocellular carcinoma treatment (application cases)

Препарат (метод)	Первая линия, n = 37	Вторая линия, n = 13 *	Третья линия, n = 3
Ленватиниб	13	6	1
Рамуцирумаб	0	0	1
Регорафениб	0	5	3
Сорафениб	19	6	2
Атезолизумаб + бевацизумаб	4	5	0
Пембролизумаб	0	2	0
Ниволумаб	0	0	2
Хирургическое лечение	1	2	1
Трансартериальная химиоэмболизация	7	3	2

**Примечание.** У пациентов второй линии под кодами 1, 5, 6 применялась терапия ленватинибом и пембролизумабом, под кодами 2, 8, 9, 10, 13 – регорафенибом и сорафенибом, под кодами 3, 11 – ленватинибом с комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб, под кодами 4, 7 – регорафенибом с комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб, под кодом 12 – сорафенибом с комбинацией атезолизумаб + бевацизумаб; у пациентов третьей линии под кодом 1 применялась терапия ленватинибом, рамуцирумабом и регорафенибом, под кодами 2 и 3 – регорафенибом, сорафенибом и ниволумабом.

Таблица 2. Стоимость, продолжительность лечения и выживаемость при использовании первой, второй и третьей линией медикаментозного лечения ГЦК

Table 2. Treatment cost, duration and survival outcomes for one-, two-, and three-line therapies of hepatocellular carcinoma

Показатель	Линия терапии			p		
	Первая (n = 37)	Вторая (n = 13)	Третья (n = 3)	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
Общая стоимость лечения, руб.						
Каждой отдельной линии	539 833 [239 220; 1 069 916]	1 523 895 [1 122 870; 3 092 623]	1 864 575 [833 160; 4 102 065]	0,0001	0,049	0,955
Всей стратегии лечения	539 833 [239 220; 1 069 916]	2 243 415 [1 411 928; 4 294 281]	5 663 505 [2 978 213; 6 357 479]	0,0001	0,008	0,162
Длительность лечения, месяцы	6 [3; 13]	8,5 [7; 17]	5 [3; 11]	0,152	0,688	0,369
Выживаемость, годы	1,25 [0,67; 1,75]	1,83 [1,25; 3,25]	2,00 [1,71; 2,17]	0,024	0,157	1,0
CER, руб./год	478 440 [358 830; 793 224]	1 479 365 [1 037 303; 1 732 056]	2 724 634 [2 106 870; 3 361 201]	0,0003	0,006	0,106

прирост затрат (в расчете на одного пациента), а также эффекта (увеличение выживаемости) наблюдался при сравнении первой и третьей линий терапии. Показатель ICER был минимальным при сопоставлении одной и двух линий терапии, максимальным при сравнении двух и трех линий лечения (табл. 3). Во всех случаях показатель ICER превышал ППП, принятый за референтный (2 592 000 руб./год).

### Обсуждение

Проведенное фармакоэкономическое исследование, основанное на данных реальной клинической практики, демонстрирует, что стратегии последовательного применения двух или трех линий лекарственной терапии на поздних стадиях ГЦК сопряжены со значительным увеличением затрат. Полученные нами результаты в целом согласуются с данными международных исследований. Благодаря существенному прогрессу в области системной терапии, включающей ИТК (сорафениб, ленватиниб), а также ИКТ (например, атезолизумаб), медикаментозная терапия в настоящее время стала основным методом лечения неоперабельных стадий ГЦК [23]. Большие затраты на исследования и разработки новых препаратов привели к общему росту расходов на противоопухолевую терапию, которая может не покрываться национальным медицинским страхованием. Как одно из следствий, это привело к снижению экономической эффективности лечения различных злокачественных новообразований даже в странах с высоким уровнем дохода [24].

В систематическом обзоре S.C. Yuen et al. подчеркивается, что, хотя комбинация атезолизумаба и бевацизумаба демонстрирует превосходную клиническую эффективность в первой линии, ее экономическая эффективность сильно варьирует в зависимости от страны и установленного ППП [25]. В нашем исследовании данная комбинация также применялась, однако ее вклад в общую стоимость и эффективность в рамках стратегий из нескольких линий требует дальнейшего изучения на более крупных выборках. В исследовании C. Sherrow et al. предпринята попытка охарактеризовать экономическую эффективность современной системной терапии ГЦК в рамках непрерывного лечения. Наиболее экономически эффективным методом лечения первой и второй линии оказалась терапия ИТК, за которой следует ИКТ. При сравнении разных вариантов терапии ИКТ пембролизумаб проявил себя как несколько более эффективный с точки зрения затрат, чем ниволумаб: основанные на пембролизумабе пути G и C имеют самую высокую и вторую по величине

**Таблица 3.** Сравнение экономических характеристик различных стратегий медикаментозного лечения ГЦК

**Table 3.** Comparison of economic profiles of different drug treatment strategies for hepatocellular carcinoma

Сравниваемые линии	Прирост затрат, руб./год	Прирост эффекта, годы	ICER
1 и 2	1 703 582	0,58	2 937 210
1 и 3	5 123 672	0,75	6 831 563
2 и 3	3 420 090	0,17	20 118 177

чистую выгоду при пороговом значении ППП в 300 000 долларов США в год. При рассмотрении вариантов ИТК второй линии регорафениб представляется несколько более эффективным с точки зрения затрат, чем ленватиниб или сорафениб в качестве терапии первой линии [26]. Примечательно, что ни одна из изученных схем лечения не была бы признана экономически эффективной исходя из порогового значения ППП в США в диапазоне 100 000 – 150 000 долл. США/QALY, и все соответствующие расчетные значения ICER превышали этот порог [27]. Кроме того, согласно данным N.A. Azimi и H.G. Welch, исследователи, как правило, выступали против внедрения метода лечения, если ICER превышал 166 000 долл. США/QALY, и имелась неопределенность в отношении экономической эффективности, если ICER находился в диапазоне 61 500 – 166 000 долл. США/QALY. Тем не менее многие противоопухолевые препараты активно применяются, несмотря на превышение этого порога.

Наши результаты согласуются с данными других исследований. Фармакоэкономический анализ продемонстрировал различия в затратах и клиническом эффекте между стратегиями лекарственного лечения ГЦК, применяемыми последовательно в одной, двух и трех линиях терапии. Стратегии последовательного применения двух или трех линий лекарственной терапии при поздних стадиях ГЦК сопряжены со значительным увеличением затрат, а инкрементальная стоимость каждого дополнительного года жизни превышает установленный референтный ППП. Благодаря прогрессу в области системной терапии, медикаментозное лечение стало основным

методом курации неоперабельных стадий ГЦК, однако, как показал наш анализ, этот прогресс имеет высокую экономическую цену. Кумулятивная стоимость лечения возрастает в несколько раз при добавлении последующих линий терапии (см. табл. 2), что создает существенную нагрузку на систему здравоохранения. Наши расчеты приводят к выводу, аналогичному сделанному С. Sherrow et al.: формально, с позиций фармакоэкономического анализа, основанного на выбранном ППП (2,59 млн руб./год), переход к двум и трем линиям терапии является экономически неэффективным, так как стоимость каждого дополнительного года жизни оказывается выше приемлемого порога [26]. Инкрементальная стоимость добавления третьей линии к уже проведенным двум является чрезвычайно высокой (ICER = 20,1 млн руб./год жизни), что делает этот шаг наиболее экономически неоправданным с точки зрения формального анализа. Данный результат, однако, следует интерпретировать с крайней осторожностью из-за очень малого размера группы с тремя линиями терапии ( $n = 3$ ). Таким образом, хотя стратегия с двумя линиями терапии и обеспечивает статистически значимый прирост медианы выживаемости на 7 месяцев (с 1,25 до 1,83 года), достигается это за счет увеличения стоимости лечения более чем в 4 раза и при инкрементальных затратах, превышающих ППП, что делает ее добавление экономически неэффективным с позиций строгой фармакоэкономической оценки, основанной на выбранном ППП.

Анализируя результаты настоящего исследования в контексте зарубежных данных [25–28], следует отметить, что наше исследование эмпирически подтверждает общемировую дилемму современной онкологии: достижение клинического результата в виде увеличения выживаемости сопряжено с непропорционально высокими финансовыми затратами, которые часто не укладываются в рамки формальной экономической эффективности. Необходимость строгой методологии, продемонстрированная в ходе нашего анализа, является критически важной для получения достоверных выводов. Следовательно, решение о применении второй и третьей линий терапии при лечении далеко зашедших стадий ГЦК должно приниматься не только на основе формальных фармакоэкономических расчетов, но в рамках более широкого обсуждения клинической целесообразности, доступных ресурсов и этических принципов оказания помощи, с обязательным учетом индивидуальных прогностических факторов пациента [25].

Для формирования более обоснованных рекомендаций необходимы дальнейшие проспективные исследования с большей выборкой, учетом затрат на сопутствующие медицинские услуги и оценкой качества жизни пациентов (QALY). Так, в сравнительном исследовании ленватиниба и сорафениба при лечении нерезектабельной ГЦК разработана модель частичной выживаемости для оценки экономической эффективности терапии на протяжении жизни и с учетом общих расходов на здравоохранение [29]. Дополнительные затраты составили 3827 долл. США, а дополнительные годы жизни и QALY – 0,27 и 0,23 соответственно для ленватиниба и сорафениба, что указывает на экономическую эффективность терапии ленватинибом. По сравнению с лучшей поддерживающей терапией, средняя стоимость лечения сорафенибом находится в диапазоне 101 399–224 914 долл. США/QALY [30]. Средняя стоимость терапии регорафенибом выше (201 797–268 506 долл. США/QALY), в то время как для кабозантиниба она составляет 1 040 675 долл. США/QALY [31, 32]. Для всех препаратов стоимость лечения находится выше порогового значения ППП, но исключением является сорафениб с регулируемой дозой, стоимость которого составляет 45 585 долл. США/QALY [33]. Хотя снижение дозы сорафениба по сравнению со стандартной официально не оценивалось в проспективных исследованиях, по результатам ретроспективного исследования стоимость лечения также была меньше без значимого влияния на общую выживаемость. Аналогичным образом, режимы дозирования, основанные на массе тела, могут быть более экономичными при сохранении клинической эффективности ИКТ [34, 35]. Данные результаты коррелируют с мировыми тенденциями, где комбинированные и последовательные схемы терапии обеспечивают наибольшую пользу при оптимальном распределении ресурсов [36].

Важным аспектом, не учтенным в нашем анализе, является влияние на экономическую эффективность персонализированных подходов к лечению, основанных на молекулярно-генетических характеристиках опухоли. Так, технологии секвенирования нового поколения позволили получить детальную молекулярную характеристику типов этих злокачественных новообразований, что может сыграть решающую роль в выборе оптимального метода лечения. Например, нарушения пути WNT/ $\beta$ -катенин и повреждения TP53 распространены при ГЦК и указывают на взаимоисключающие молекулярные подгруппы. Мутации, активирующие путь PI3K/mTOR, были ассоциированы с неудовлетворительными результатами лечения пациентов, получавших сорафениб. Напротив,

мутации, которые, как предполагалось, активируют путь WNT, были связаны с врожденной устойчивостью к ИКТ, что исключало применение ниволумаба или пембролизумаба. Определение молекулярных подтипов ГЦК позволяет обоснованно подойти к выбору более эффективной терапии, потенциально повышая ее экономическую отдачу [37]. Внедрение подобных методов в клиническую практику является перспективным направлением для оптимизации затрат.

### Ограничения исследования

Основным ограничением настоящего исследования является небольшой размер выборки, особенно в группе пациентов, получивших три линии терапии ( $n=3$ ), что не позволяет делать статистически надежные выводы об эффективности и затратности этой стратегии и требует проверки на более крупных когортах. Ретроспективный дизайн исследования мог привести к смещениям отбора. В анализ не были включены затраты на лечение нежелательных явлений и сопроводительную терапию, что может приводить к занижению общей стоимости лечения. Использование в качестве показателя эффективности общей выживаемости, а не QALY, упрощает анализ, но не учитывает влияние лечения на качество жизни пациентов. Наконец, расчеты основаны на конкретных региональных данных и ценах, и их экстраполяция на всю систему здравоохранения России требует определенных допущений.

### Заключение

Несмотря на ограничения, проведенное исследование вносит определенный вклад в понимание экономических аспектов лечения ГЦК в России. Высокий уровень экономического бремени, связанного с медикаментозной терапией ГЦК, указывает на сохраняющуюся потребность в более эффективных методах лечения этой категории пациентов, включая пациент-ориентированные подходы. Проведенный нами фармакоэкономический анализ показал, что стратегии лекарственного лечения ГЦК различаются по соотношению затрат и эффективности. Стратегии с двумя и тремя линиями терапии, хотя и ассоциированы с приростом выживаемости, характеризуются инкрементальной стоимостью дополнительного года жизни, существенно превышающей референтный ППП. Это указывает на их ограниченную экономическую приемлемость в рамках принятой методологии оценки. Решение об их применении должно приниматься индивидуально, с учетом клинических прогностических факторов и с осознанием высокой финансовой

нагрузки на систему здравоохранения. Для формирования более надежных выводов необходимы проспективные исследования на более крупных выборках с включением анализа затрат на лечение нежелательных явлений и оценки качества жизни. Внедрение официального ППП в России стало бы важным шагом для стандартизации фармакоэкономических оценок и обоснования управленческих решений в здравоохранении. Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации схем лечения и планирования финансирования терапии пациентов с ГЦК.

### Список литературы / References

1. Park J.W., Chen M., Colombo M., Roberts L.R., Schwartz M., Chen P.J., Kudo M., Johnson P., Wagner S., Orsini L.S., Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Intl.* 2015;35(9):2155–2166. doi: 10.1111/liv.12818
2. Wang L., Peng Y., Qin S., Wan X., Zeng X., Li S., Liu Q., Tan C. First-line systemic treatment strategies for unresectable hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE.* 2023;18(4):e0279786. doi: 10.1371/journal.pone.0279786
3. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(4):378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857
4. Cainap C., Qin S., Huang W.T., Chung I.J., Pan H., Cheng Y., Kudo M., Kang Y.K., Chen P.J., Toh H.C., Gorbunova V., Eskens F.A., Qian J., McKee M.D., Ricker J.L., Carlson D.M., El-Nowiem S. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(2):172–179. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3298
5. Zhu A.X., Rosmorduc O., Evans T.R., Ross P.J., Santoro A., Carrilho F.J., Bruix J., Qin S., Thuluvath P.J., Llovet J.M., Leberre M.A., Jensen M., Meinhardt G., Kang Y.K. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(6):559–566. doi: 10.1200/JCO.2013.53.7746
6. Connell L.C., Harding J.J., Abou-Alfa G.K. Advanced hepatocellular cancer: the current state of future research. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2016;17(8):43. doi: 10.1007/s11864-016-0415-3
7. Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., Gerolami R., Masi G., Ross P.J.,

- Song T., Bronowicki J.P., Ollivier-Hourmand I., Kudo M., Cheng A.L., Llovet J.M., Finn R.S., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Han G.; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(1):56–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9
8. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jasssem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(12):1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
9. Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., Blanc J.F., Bolondi L., Klumpen H.J., Chan S.L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.H., Venook A.P., Hessel C., Borgman-Hagey A.E., Schwab G., Kelley R.K. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(1):54–63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002
10. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D., Verslype C., Zagonel V., Fartoux L., Vogel A., Sarker D., Verset G., Chan S.L., Knox J., Daniele B., Webber A.L., Ebbinghaus S.W., Ma J., Siegel A.B., Cheng A.L., Kudo M.; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):940–952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6
11. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H., Meyer T., Kang Y.K., Yeo W., Chopra A., Anderson J., Dela Cruz C., Lang L., Neely J., Tang H., Dastani H.B., Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(25):2492–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2
12. Zhu A.X., Kang Y.K., Yen C.J., Finn R.S., Galle P.R., Llovet J.M., Assenat E., Brandi G., Pracht M., Lim H.Y., Rau K.M., Motomura K., Ohno I., Merle P., Daniele B., Shin D.B., Gerken G., Borg C., Hiriart J.B., Okusaka T., Morimoto M., Hsu Y., Abada P.B., Kudo M.; REACH-2 study investigators. Ramucicirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282–296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты–эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012;5(4):3–8.
- Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Metelkin I.A. Methodology of «cost-efficiency» analysis in pharmacoeconomic studies. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacology and Pharmacoepidemiology*. 2012;5(4):3–8. [In Russian].
14. Кожанова И.Н. Аналитическая оценка значения порога готовности платить как коэффициента для оценки инкрементальных значений при проведении фармакоэкономического анализа. *ВОИЗ*. 2017;(1):27–33.
- Kojanova I.N. Analytical evaluation of the value of the threshold of willingness to pay as a factor for assessment of inflammatory values in pharmacoeconomic analysis. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya = Organization and Informatization of Health Care*. 2017;(1):27–33. [In Russian].
15. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты–эффективность» для Российской системы здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(4):367–376. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071
- Teptsova T.S., Musina N.Z., Omelyanovsky V.V. Evaluation of the reference value of the incremental indicator «cost-efficiency» for the Russian health care system. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Pharmacoeconomics. Modern Pharmacology and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):367–376. [In Russian]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071
16. Vogel A., Martinelli E. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2021;32(6):801–805. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.014
17. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A.O., Li D., Verret W., Xu D.Z., Hernandez S., Liu J., Huang C., Mulla S., Wang Y., Lim H.Y., Zhu A.X., Cheng A.L. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(20):1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745
18. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S., Lencioni R., Koike K., Zucman-Rossi J., Finn R.S. Hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3
19. Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Ледин Е.В., Медведева Б.М., Моисеенко Ф.В.,

- Мороз Е.А., Петкау В.В., Погребняков И.В., Покатаев И.А. Злокачественные опухоли печени и желчевыводящей системы. *Злокачеств. опухоли*. 2024;14(3S2):358–403. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-17
- Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Ledin E.V., Medvedeva B.M., Moiseenko F.V., Moroz E.A., Petkau V.V., Pogrebnyakov I.V., Pokataev I.A. Malignant tumors of the liver and biliary system. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors*. 2024;14(3S2):358–403 [In Russian]. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-17
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol*. 2025;82(2):315–374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028
21. Marseille E., Larson B., Kazi D.S., Kahn J.G., Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull. World Health Organ*. 2015;93(2):118–124. doi: 10.2471/BLT.14.138206
22. Hammer Ø., Harper D.T., Ryan P.D. PAST: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontol. Electron*. 2001;4(1):9.
23. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrel M., Garcia-Criado Á., Kelley R.K., Gallego P.R., Mazzaferro V., Salem R., Sangro B., Singal A.G., Vogel A., Fuster J., Ayuso C., Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J. Hepatol*. 2022;76(3):681–693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
24. Verma V., Sprave T., Haque W., Simone C.B., Chang J.Y., Welsh J.W., Thomas C.R. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother Cancer*. 2018;6(1):128. doi: 10.1186/s40425-018-0442-7
25. Yuen S.C., Amaefule A.Q., Kim H.H., Owoo B.V., Gorman E.F., Mattingly T.J. 2nd. A systematic review of cost-effectiveness analyses for hepatocellular carcinoma treatment. *Pharmacoecon. Open*. 2022;6(1):9–19. doi: 10.1007/s41669-021-00298-z
26. Sherrow C., Attwood K., Zhou K., Mukherjee S., Iyer R., Fountzilias C. Sequencing systemic therapy pathways for advanced hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Liver Cancer*. 2020;9(5):549–562. doi: 10.1159/000508485
27. Bae Y.H., Mullins C.D. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2014;20(11):1086–1092. doi: 10.18553/jmcp.2014.20.11.1086
28. Bonafede M.M., Korytowsky B., Singh P., Cai Q., Cappell K., Jariwala-Parikh K., Sill B., Parikh N.D. Treatment patterns and economic burden by lines of therapy among patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with systemic cancer therapy. *J. Med. Econ*. 2020;51(1):217–226. doi: 10.1007/s12029-019-00230-z
29. Kobayashi M., Kudo M., Izumi N., Kaneko S., Azuma M., Copher R., Meier G., Pan J., Ishii M., Ikeda S. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. *J. Gastroenterol*. 2019;54(6):558–570. doi: 10.1007/s00535-019-01554-0
30. Motevalli M.H., Peiravian F., Taheri S. Cost-effectiveness of Sorafenib for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Pharm. Pharm. Res. Open Access J*. 2018;1(1):14–21. doi: 10.1016/j.jval.2018.09.251
31. Shlomai A., Leshno M., Goldstein D.A. Regorafenib treatment for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib-A cost-effectiveness analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0207132. doi: 10.1371/journal.pone.0207132
32. Parikh N.D., Singal A.G., Hutton D.W. Cost effectiveness of regorafenib as second-line therapy for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2017;123(19):3725–3731. doi: 10.1002/cncr.30863
33. Soto-Perez-de-Celis E., Aguiar P.N., Cerdón M.L., Chavarri-Guerra Y., Lopes G.L. Cost-effectiveness of cabozantinib in the second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. 2019;17(6):669–675. doi: 10.6004/jnccn.2018.7275
34. Goldstein D.A., Gordon N., Davidescu M., Leshno M., Steuer C.E., Patel N., Stemmer S.M., Zer A. A pharmacoeconomic analysis of personalized dosing vs fixed dosing of pembrolizumab in firstline PD-L1-positive non-small cell lung cancer. *J. Natl. Cancer. Inst*. 2017;109(11). doi: 10.1093/jnci/djx063
35. Mukherjee S., Ibrahim S., Machiorlatti M., Roman D., Saleem R., Hassan A., Baxley A., Vesely S., Aljumaily R. Personalized dosing versus fixed dosing of immune checkpoint inhibitors: a cost analysis study. *Am. J. Ther*. 2018;25(6):e767–e768. doi: 10.1097/MJT.0000000000000774
36. Nakamura Y., Hirooka M., Hiraoka A., Koizumi Y., Yano R., Morita M., Okazaki Y., Imai Y., Ohama H., Hirooka K., Watanabe T., Tada F., Yoshida O., Tokumoto Y., Abe M., Hiasa Y. Survival Improvements in advanced hepatocellular carcinoma with sequential therapy by era. *Cancers (Basel)*. 2023;15(21):5298. doi: 10.3390/cancers15215298
37. Harding J.J., Nandakumar S., Armenia J., Khalil D.N., Albano M., Ly M., Shia J., Hechtman J.F., Kundra R., El Dika I., Do R.K., Sun Y., Kingham T.P., D'Angelica M.I., Berger M.F., Hyman D.M., Jarnagin W., Klimstra D.S., Janjigian Y.Y., Solit D.B., Schultz N., Abou-Alfa G.K. Prospective genotyping of hepatocellular carcinoma: clinical implications of next-generation sequencing for matching patients to targeted and immune therapies. *Clin. Cancer Res*. 2019;25(7):2116–2126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2293

**Сведения об авторах:**

**Власова Надежда Андреевна**, ORCID: 0009-0001-9072-1842, e-mail: vlasovanad@list.ru

**Елисева Екатерина Валерьевна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6126-1253, e-mail: yeliseeff23@gmail.ru

**Апанасевич Владимир Иосифович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0808-5283; e-mail: oncolog2222@mail.ru

**Старцев Сергей Станиславович**, ORCID: 0009-0003-0749-0778; e-mail: sakhstar2010@mail.ru

**Information about the authors:**

**Nadezhda A. Vlasova**, ORCID: 0009-0001-9072-1842, e-mail: vlasovanad@list.ru

**Ekaterina V. Eliseeva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6126-1253;

e-mail: yeliseeff23@gmail.ru

**Vladimir I. Apanasevich**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0808-5283;

e-mail: oncolog2222@mail.ru

**Sergei S. Startsev**, ORCID: 0009-0003-0749-0778, e-mail: sakhstar2010@mail.ru

*Поступила в редакцию 16.07.2025*

*После доработки 25.03.2026*

*Принята к публикации 29.04.2026*

*Received 16.07.2025*

*Revision received 25.03.2026*

*Accepted 29.04.2026*

## Мультиплексная ПЦР в определении тактики антибактериальной терапии у пациентов с подозрением на культуroneгативную перипротезную инфекцию

Л.В. Любимова<sup>1</sup>, С.И. Павлова<sup>2</sup>, Е.А. Любимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования Минздрава России 428020, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 33

<sup>2</sup> Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова 428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15

### Резюме

Дифференциальный диагноз между культуroneгативной (КН) перипротезной инфекцией (ППИ) и асептическим расшатыванием эндопротеза вызывает сложности. Частота КН ППИ после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов варьирует от 7 до 42 %, что связано с трудностями культивирования низковирулентных бактерий, которые могут быть вовлечены в инфекционный процесс. Решение проблемы идентификации возбудителей инфекции с отрицательным результатом микробиологического исследования может осуществляться молекулярно-генетическими методами диагностики. Цель исследования – оценить возможности мультиплексной ПЦР в реальном времени в определении тактики назначения антибактериальной терапии пациентам с нестабильностью эндопротезов крупных суставов с подозрением на КН ППИ. **Материал и методы.** Проведено одноцентровое проспективное исследование 151 случая ревизионного хирургического лечения по поводу нестабильности эндопротезов крупных суставов. Пациенты были разделены на две группы на основе критериев Международного согласительного совещания (International Consensus Meeting, ICM) 2018 г.: группа 1 ( $n = 108$ ) — асептическая нестабильность, группа 2 ( $n = 43$ ) – ППИ с отрицательным микробиологическим посевом. Исследовали синовиальную жидкость, тканевые биоптаты, смывы с удаленных имплантатов после ультразвуковой обработки. Все образцы были тестированы с помощью мультиплексной ПЦР в реальном времени с использованием тест-систем «БакСкрин УПМ» и «БакРезиста GLA». **Результаты.** Положительный результат мПЦР в группе 1 получен в 1,9 % (2 из 108), в группе 2 – в 79,1 % (34 из 43) случаев. ROC-анализ показал высокую диагностическую эффективность мультиплексной ПЦР: чувствительность – 79 %, специфичность – 98 %, точность – 93 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,889. Всего получено 36 положительных результатов мультиплексной ПЦР: общая бактериальная масса обнаружена в 41,7 % ( $n = 15$ ); гены *Staphylococcus species* – в 44,4 % ( $n = 16$ ), *S. aureus* – в 16,7 % ( $n = 6$ ), *Streptococcus spp.* – в 5,6 % ( $n = 2$ ), *Enterococcus spp.* – в 2,8 % ( $n = 1$ ), *Acinetobacter spp.* – в 2,8 % ( $n = 1$ ) случаев. **Заключение.** Мультиплексная ПЦР в реальном времени является ценным инструментом для оптимизации хирургической тактики и назначения целенаправленной антибактериальной терапии у пациентов с нестабильностью эндопротезов крупных суставов и отрицательными результатами микробиологического исследования.

**Ключевые слова:** культуroneгативная перипротезная инфекция, нестабильность эндопротеза, мультиплексная ПЦР, диагностика ППИ, критерии ICM, гены антибиотикорезистентности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Любимова Л.В., e-mail: borisova-80@mail.ru

**Для цитирования.** Любимова Л.В., Павлова С.И., Любимов Е.А. Мультиплексная ПЦР в определении тактики антибактериальной терапии у пациентов с подозрением на культуroneгативную перипротезную инфекцию. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):92–101. doi: 10.18699/SSMJ20260309

## Multiplex PCR in determining the tactics of antibacterial therapy in patients with suspected culture-negative periprosthetic infection

L.V. Lyubimova<sup>1</sup>, S.I. Pavlova<sup>2</sup>, E.A. Lyubimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty of Minzdrav of Russia  
428020, Cheboksary, Fyodora Gladkova st., 33

<sup>2</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanov  
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15

## Abstract

Differential diagnosis between culture-negative periprosthetic infection (CNI) and aseptic loosening of the endoprosthesis is difficult. The frequency of CNI after knee and hip arthroplasty varies from 7 to 42 %. This is due to the difficulties of culturing low-virulence bacteria that may be involved in the infectious process. The problem of identifying pathogens with negative culture can be solved by molecular genetic diagnostic methods. Aim of the study – to evaluate the capabilities of multiplex real-time PCR in determining the tactics of prescribing antibacterial therapy to patients with instability of large joint endoprostheses with suspected periprosthetic infection with a negative result of microbiological culture. **Material and methods.** A single-center prospective study of 151 cases of revision surgery for instability of large joint endoprostheses was conducted. Patients were divided into two groups based on the International Consensus Meeting (ICM) criteria (2018): group 1 ( $n = 108$ ) – aseptic instability, group 2 ( $n = 43$ ) – PJI with negative microbiological culture. Synovial fluid, tissue biopsies, and washings from removed implants after ultrasonic treatment were examined. All samples were tested using multiplex real-time PCR using the BakScreen UPM and BakResista GLA test systems. **Results.** A positive PCR result was obtained in 1.9 % of cases (2 of 108) in group 1 and in 79.1 % (34 of 43) in group 2. ROC analysis showed high diagnostic efficiency of multiplex PCR: sensitivity – 79 %, specificity – 98 %, accuracy – 93 %, area under ROC curve (AUC) – 0.889. In total, positive multiplex PCR results were obtained in 36 patients' biological material: total bacterial mass – in 41.7 % ( $n = 15$ ) cases; genes of *Staphylococcus species* – in 44.4 % ( $n = 16$ ), *S. aureus* – in 16.7 % ( $n = 6$ ), *Streptococcus* spp. – in 5.6 % ( $n = 2$ ), *Enterococcus* spp. – in 2.8 % ( $n = 1$ ), *Acinetobacter* spp. – in 2.8 % ( $n = 1$ ). **Conclusions.** Multiplex real-time PCR is a valuable tool for optimizing surgical tactics and prescribing targeted antibacterial therapy in patients with instability of large joint endoprostheses and negative results of microbiological testing.

**Key words:** culture-negative periprosthetic infection, endoprosthetic instability, multiplex PCR, diagnosis of PPI, ICM criteria, antibiotic resistance genes.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Lyubimova L.V., e-mail: borisova-80@mail.ru

**Citation.** Lyubimova L.V., Pavlova S.I., Lyubimov E.A. Multiplex PCR in determining the tactics of antibacterial therapy in patients with suspected culture-negative periprosthetic infection. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):92–101. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260309

## Введение

Асептическая нестабильность и перипротезная инфекция (ППИ) остаются ведущими причинами ревизионного эндопротезирования. По данным Национального регистра Великобритании (NJR) за 2006–2019 гг., на долю асептической нестабильности пришлось 20,7 % ревизий, на ППИ – 16 % [1]. P.L. Lewis et al. отмечают, что в последнее время наблюдается тенденция к росту доли ревизий, выполненных по поводу инфекции, и снижению доли вмешательств в связи с асептической нестабильностью [2]. Дифференциальная диагностика между культуронегативной (КН) ППИ и асептическим расшатыванием, особенно в случае хронической вялотекущей ППИ с отрицательными результатами посева, представляет значительные трудности, обусловленные многообразием потенциальных патогенов, в том числе труднокультивируемых, и наличием антибиотикорезистентных фенотипов. Отсутствие

роста микроорганизмов может быть обусловлено предшествующей антибактериальной терапией, дренированием или обработкой раны антисептиками, а также ошибками на этапах забора, транспортировки и культивирования биологического материала [3–6]. Частота КН ППИ, по данным литературы, варьирует от 7 до 42 % [3, 7–9], что подчеркивает актуальность проблемы.

Хотя культуральные методы остаются «золотым стандартом» для идентификации возбудителя, их ограничения диктуют необходимость применения более чувствительных подходов. Решением может стать использование молекулярно-генетических методов – таких, как мультиплексная ПЦР в реальном времени, – позволяющих идентифицировать гены конкретных микроорганизмов, включая детерминанты антимикробной резистентности [10]. Своевременная и точная диагностика нестабильности эндопротеза критически важна для выбора оптимальной тактики лечения. Внедрение молекулярно-гене-

тических методов на различных этапах диагностики позволит уточнить частоту инфекционной этиологии у пациентов с предполагаемым асептическим расшатыванием, оптимизировать алгоритмы антибиотикопрофилактики и эмпирической антибиотикотерапии пациентам с болевым синдромом неясного генеза, повысить общую эффективность лечения ревизионных пациентов за счет целенаправленной терапии.

Цель исследования – оценить возможности мультиплексной ПЦР в реальном времени в определении тактики антибактериальной терапии пациентам с нестабильностью эндопротезов крупных суставов с подозрением на ППИ с отрицательным результатом микробиологического посева.

### Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное исследование, в которое включили пациентов, направленных на ревизионное хирургическое лечение по поводу нестабильности эндопротезов коленного, тазобедренного или плечевого сустава и имевших отрицательные результаты стандартного микробиологического исследования синовиальной жидкости. Проведение исследования и публикация его результатов одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), протокол № 14 от 01.07.2025. Все пациенты представили информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие болевого синдрома и рентгенологически подтвержденной нестабильности компонентов эндопротеза с длительностью симптоматики не менее 2 лет; отсутствие роста микроорганизмов при микробиологическом исследовании синовиальной жидкости, взятой в амбулаторных условиях. Кри-

терии исключения: положительный результат микробиологического исследования синовиальной жидкости; возраст меньше 18 лет.

Диагноз ППИ устанавливался на основании комплекса клинических и лабораторных признаков. К клиническим признакам относились наличие свищевого хода, локальная гипертермия, отек, боль и деформация в области сустава. Лабораторная диагностика включала определение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови, а также цитологический анализ синовиальной жидкости с подсчетом общего количества лейкоцитов и доли полиморфно-ядерных нейтрофилов. Для верификации диагноза ППИ использовались критерии Международного согласительного совещания (International Consensus Meeting, ICM) от 2018 г. [11], КН ППИ соответствовала 6 баллам и более по шкале ICM.

Участники исследования были разделены на две группы на основании комплексной диагностики: группа 1 (асептическая нестабильность,  $n = 108$ ) – пациенты с первично диагностированной асептической нестабильностью эндопротеза; группа 2 (КН ППИ,  $n = 43$ ) – пациенты, у которых нестабильность эндопротеза соответствовала критериям ППИ согласно ICM [11], но при этом микробиологическое исследование синовиальной жидкости дало отрицательный результат. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, статистически значимо различались по локализации оперированного сустава (табл. 1).

Материалом для исследования являлись пунктат синовиальной жидкости, гомогенизированный тканевый биоптат (из 3–5 локусов), смыв с удаленных имплантатов после ультразвуковой обработки. Для идентификации возбудителей использовали культуральные (посев на плотные и жидкие питательные среды) и молекулярно-генетические методы диагностики, основанные на ПЦР тканевых биоптатов, которую выполняли

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Table 1. Characteristics of study groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%):			
мужчины	37 (34,3)	16 (37,2)	0,878
женщины	71 (65,7)	27 (62,8)	
Возраст, лет	66 [61–73]	65 [58–68]	0,228
Сустав, <i>n</i> (%):			
коленный	39 (36,1)	25 (58,1)	0,019
тазобедренный	67 (62,0)	16 (37,2)	
плечевой	2 (1,9)	2 (4,7)	

выборочно (случайным образом) из одного локуса. Проводили микробиологическое исследование тканей в отношении всех полученных образцов. Использована мультиплексная видоспецифичная ПЦР в режиме реального времени, которая позволяет одновременно в одной пробе биологического материала человека обнаруживать широкий спектр различных возбудителей (вирусов, бактерий, грибов) или их генетические детерминанты резистентности. Исследования проведены на аппаратах Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, США), Quant Studio5 (Thermo Fisher Scientific) и Rotor-Gene Q (QIAGEN GmbH, Германия) с использованием наборов «БакСкрин УПМ» и «БакРезистаGLA» (ДНК-Технология, Россия).

Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Medcalc и встроенной библиотеки описательной статистики Python statistics для программ на языке Python. Нормальность распределения непрерывных переменных оценивали с использованием теста Шапиро – Уилка. Для количественных показателей с распределением, отличным от нормального, рассчитывали медиану и межквартильный диапазон (Ме [Q1–Q3]). Для категориальных переменных значимость межгрупповых различий исследовали с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05. Для определения диагностической мощности исследуемых показателей выстраивали ROC-кривые, на которых находили оптимальное пороговое значение по индексу Юдена, затем рассчитывали площадь под кривой (AUC), 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ), чувствительность и специфичность. Для количественных данных построена корреляционная матрица Спирмена, так как распределение данных отличалось от нормального. Для оценки согласия между методами использовали каппу Коэна – меру, корректирующую долю случайного согласия. 95 % ДИ для всех метрик вычисляли с помощью метода Уилсона для пропорций (чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность (PPV), отрицательная прогностическая ценность (NPV), точность).

## Результаты

Тактика хирургического лечения имела выраженные межгрупповые различия. Всем пациентам с асептической нестабильностью (группа 1) выполнено одноэтапное реэндопротезирование. Послеоперационная антимикробная профилактика включала курс амоксициллина/клавуланата

в течение 7 дней в стационаре с последующим переходом на левофлоксацин на амбулаторном этапе (общая продолжительность — 2 недели). В группе ППИ (группа 2) преобладала двухэтапная стратегия реэндопротезирования (39 случаев, 90,7 %). Четверым пациентам (9,3 %) проведено одноэтапное saniрующее вмешательство. Эмпирическая антибактериальная терапия интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде состояла из комбинации ванкомицина с цефоперазоном/сульбактамом (длительность – 2 недели), с последующей заменой на пероральный левофлоксацин на амбулаторном этапе; общая продолжительность терапии составляла от 4 до 10 недель.

Межгрупповой анализ продемонстрировал статистически значимые различия по уровню сывороточных маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и результатам интраоперационного исследования биоматериала (микробиологический посев, мПЦР), а также по количеству синовиальных лейкоцитов. В группе асептической нестабильности (группа 1) величина СОЭ, содержание СРБ и количество лейкоцитов в синовиальной жидкости не превышало референсных значений, установленных для исключения инфекционного процесса (табл. 2).

Анализ результатов мПЦР-диагностики выявил существенные различия между группами, при этом в двух случаях положительного результата мПЦР в группе пациентов с асептической нестабильностью определялись только гены общей бактериальной массы, что не позволяет идентифицировать конкретный вид микроорганизма и может указывать на контаминацию или наличие нежизнеспособных бактериальных клеток. Всего в обеих группах положительный результат мПЦР получен в 36 случаях; в 13,9 % ( $n = 5$ ) выявлены микробные ассоциации, в то время как при микробиологической диагностике микроорганизмы обнаружены только в виде монокультуры. В частности, в ряде случаев мПЦР детектировала одновременное присутствие генов *Staphylococcus* spp. и *S. aureus*, тогда как при микробиологическом посеве наблюдался рост лишь одного вида стафилококка, или результат был полностью отрицательным. Таким образом, стандартный микробиологический посев продемонстрировал значительно более скудное видовое разнообразие по сравнению с молекулярно-генетическим методом.

Гены грамположительных микроорганизмов детектированы в 20 из 36 случаев (55,6 %), в том числе в составе микробных ассоциаций: *Staphylococcus* spp. ( $n = 16$ ), *S. aureus* – ( $n = 6$ ), *Streptococcus* spp. ( $n = 2$ ), *Enterococcus* spp. ( $n = 1$ ).

**Таблица 2.** Результаты микробиологического посева, мультиплексной ПЦР, показатели сывороточных и синовиальных маркеров воспаления в группах исследования**Table 2.** Results of microbiological culture, multiplex PCR, indexes of serum and synovial markers of inflammation in the study groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Микробиологический посев, <i>n</i> (%)			
положительный	0 (0,0)	16 (37,2)	<0,0001
отрицательный	108 (100 %)	27 (62,8)	
ПЦР, <i>n</i> (%)			
положительный	2 (1,9)	34 (79,1)	<0,0001
отрицательный	106 (98,1)	9 (20,9)	
Содержание лейкоцитов в синовиальной жидкости, клеток/мкл	150 [50–400]	12250 [4400–25900]	<0,0001
Содержание СРБ, мг/л	2,9 [1,8–5,2]	31,9 [18,1–62,3]	<0,0001
СОЭ, мм	19 [10–30]	60 [33,5–74,5]	<0,0001

В одном случае (2,8 %) обнаружены гены грам-отрицательного микроорганизма *Acinetobacter* spp. (табл. 3). Важным результатом исследования стала детекция методом мПЦР генов антимикробной резистентности. Ген *mecA*, детерминирующий устойчивость к метициллину, идентифицирован в пяти случаях обнаружения стафилококков, с преобладанием среди коагулазонегативных видов (4 случая против 1 случая у *S. aureus*). Примечательно, что в двух наблюдениях мПЦР обнаружила наличие *mecA*-позитивных *Staphylococcus* spp., в то время как культуральный метод не выявил роста микроорганизмов. Среди грамотрицательных патогенов у одного пациента был определен ген *OXA-51*, ассоциированный с карбапенемазной активностью, у представителя *A. baumannii* complex. В двух образцах, где мПЦР-диагностика ограничилась выявлением общей бактериальной массы, последующий микробиологический посев позволил идентифицировать *S. amycolatum* и *P. micra*. Результаты мПЦР-диагностики генов резистентности (*mecA* и *OXA-51*) продемонстрировали полную конкордантность с данными антибиотикограммы для штаммов, выделенных культуральным методом (*n* = 4).

ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую эффективность, надежность и клиническую значимость мПЦР-тестирования в верификации возбудителей ППИ (табл. 4). Анализ согласия (каппа-статистика) между результатами диагностических тестов и критериями ИСМ продемонстрировал существенное преимущество молекулярно-генетического метода: высокое значение коэффициента каппа для ПЦР-диагностики свидетельствует о практически полном согласии с референсным стандартом диагностики.

Результаты ROC-анализа также свидетельствуют о значительно более высокой диагностической эффективности ПЦР-метода в верификации культуронегативных форм ППИ (рис. 1), указывая на превосходную дискриминационную способность молекулярно-генетического метода. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о существенно более тесной взаимосвязи молекулярно-генетического метода с референсным диагнозом по сравнению с традиционным культуральным методом (рис. 2). Для визуализации ошибочной классификации методов построены матрицы ошибок (табл. 5).

### Обсуждение

Своевременная верификация инфекционного процесса при ППИ является определяющим фактором для выбора оптимальной хирургической тактики и назначения рациональной антибактериальной терапии (АБТ) [12]. Однако стандартная микробиологическая диагностика КН ППИ сопряжена со значительными трудностями, обусловленными особенностями патогенов – таких, как способность к образованию биопленок, и трудностями культивирования [13]. В ранее опубликованной нами работе доля культуронегативных случаев ППИ составляла 29,1 % [9], что подчеркивает актуальность поиска альтернативных методов диагностики.

Настоящее исследование продемонстрировало низкую чувствительность (37 %) при 100%-й специфичности традиционного микробиологического посева, что согласуется с данными литературы, указывающими на широкий диапазон чувствительности метода (65–95 %) и длительность получения результатов [13, 14]. В этой свя-

Таблица 3. Корреляция положительных результатов мПЦР и микробиологического исследования

Table 3. Correlation of positive multiplex PCR and microbiological test results

ПЦР	Посев
Общая бактериальная масса	<i>Corynebacterium amycolatum</i>
Общая бактериальная масса	<i>Parvimonas micra</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. + <i>mecA</i>	<i>S. haemolyticus</i> (метициллин-резистентный)
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. ДНК <i>S. aureus</i> + <i>mecA</i>	<i>S. aureus</i> (метициллин-резистентный)
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S. epidermidis</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. + <i>mecA</i>	<i>S. epidermidis</i> (метициллин-резистентный)
ДНК <i>Streptococcus</i> spp.	Нет роста
ДНК <i>Streptococcus</i> spp.	<i>Streptococcus viridans group</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. ДНК <i>S. aureus</i>	Нет роста
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. ДНК <i>S. aureus</i>	Нет роста
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S. epidermidis</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. ДНК <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. ДНК <i>S. aureus</i>	+ <i>S. aureus</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S. capitis</i>
ДНК <i>Enterococcus</i> spp.	<i>E. faecium</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. + <i>mecA</i>	Нет роста
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. + <i>mecA</i>	Нет роста
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S. lugdunensis</i>
ДНК <i>Streptococcus</i> spp.	Нет роста
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S. epidermidis</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S. epidermidis</i>
ДНК <i>Acinetobacter</i> spp. + <i>OXA-51</i>	<i>A. baumannii complex</i>
ДНК <i>Staphylococcus</i> spp. ДНК <i>S. aureus</i>	Нет роста

зи внедрение молекулярно-генетических методов, в частности, мультиплексной ПЦР в реальном времени представляется перспективным направлением для оптимизации диагностического и ле-

чебного процессов. Проведенное исследование подтвердило высокую диагностическую эффективность мультиплексной ПЦР при КН ППИ (см. табл. 4). Полученные результаты превосходят

Таблица 4. ROC-анализ мПЦР и микробиологического исследования

Table 4. ROC analysis of multiplex PCR and microbiological culture

Показатель	ПЦР	Посев
Чувствительность, %	79,1 (64,8–88,6)	37,2 (24,4–52,1)
Специфичность, %	98,2 (93,5–99,5)	100,0 (96,6–100,0)
PPV, %	94,4 (81,9–98,5)	100,0 (80,6–100,0)
NPV, %	92,2 (85,8–95,8)	80,0 (72,5–85,9)
Точность, %	92,7 (87,4–95,9)	82,1 (75,2–87,4)
Каппа Коэна, %	81,2 (70,5–91,9)	45,9 (27,4–64,4)
AUC	0,886 (0,824–0,932)	0,686 (0,606–0,759)

Примечание. В скобках указан 95% ДИ.

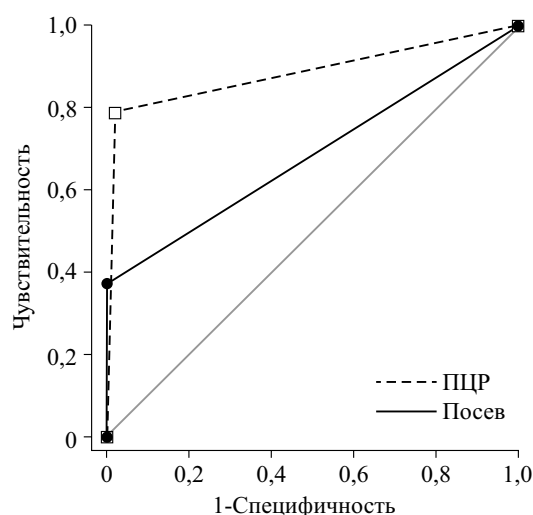


Рис. 1. AUC для мультиплексной ПЦР и микробиологического посева,  $n = 151$

Fig. 1. Areas under the ROC curves (AUC) for multiplex PCR and microbiological culture,  $n = 15$

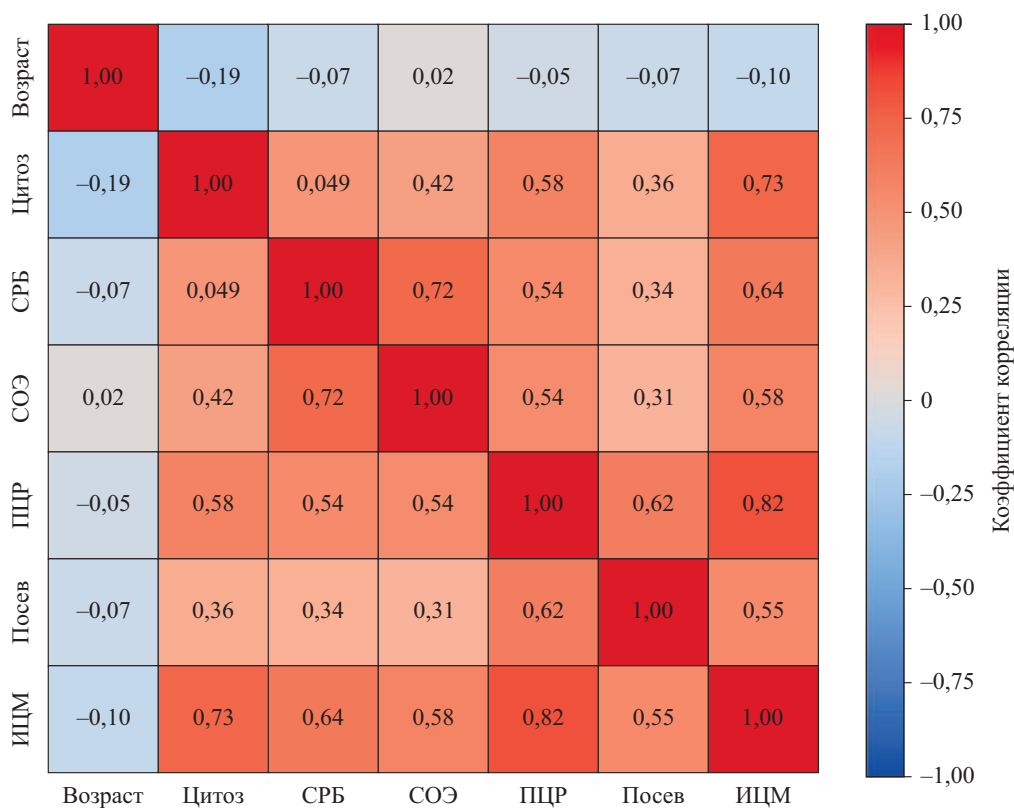
данные S. Shradha et al., согласно которым чувствительность мультиплексной ПЦР составила 49 %, а специфичность – 95,7 % [15].

Особую клиническую ценность представляет возможность идентификации с помощью ПЦР генов антимикробной резистентности. В нашем исследовании детекция генов *tesA* и *OXA-51* позволила скорректировать эмпирическую терапию у 13,9 % пациентов с КН ППИ. Выявление метициллин-резистентных штаммов (11,6 % случаев) обосновывает целесообразность включения ванкомицина в схему стартовой терапии при подозрении на ППИ с отрицательными результатами посева.

Важным практическим аспектом является разработка диагностического алгоритма при подозрении на КН ППИ. Наши данные свидетельствуют о целесообразности последовательного применения ПЦР-диагностики: первичное исследование синовиальной жидкости с последующим анализом смывов с поверхности имплантатов после ультразвуковой обработки в случае отрицательного результата. Такой подход позволяет повысить чувствительность диагностики за счет преодоления ограничений, связанных с биоленкообразующими свойствами микроорганизмов.

Полученные данные также свидетельствуют об отсутствии необходимости назначения пролонгированной АБТ пациентам с асептической нестабильностью. В нашем исследовании лишь в 1,9 % случаев в этой группе выявлена общая бактериальная масса, что не является показанием к АБТ. Наши результаты согласуются с данными многоцентрового исследования F.C. Kuo et al., не выявивших различий в частоте развития ППИ при назначении и отказе от продленной АБТ при ревизионных артропластиках по поводу асептической нестабильности [16].

Мультиплексная ПЦР в реальном времени представляет собой высокоинформативный метод диагностики, который существенно дополняет стандартные микробиологические исследования при КН ППИ. Его ключевыми преимуществами являются высокая диагностическая точность и быстрота получения результатов, возможность идентификации генов антимикробной резистентности, способность детектировать труднокультивируемые и биоленкообразующие микроорганизмы. Внедрение мультиплексной ПЦР-диагностики в клиническую практику по-



**Рис. 2.** Матрица сопряженности изучаемых диагностических параметров с ППИ  
**Fig. 2.** Conjugacy matrix of the studied diagnostic parameters with periprosthetic infection

звояет оптимизировать тактику антибактериальной терапии при КН ППИ, обеспечивая назначение селективной (нацеленной на конкретный механизм резистентности) антимикробной терапии и способствуя улучшению исходов лечения.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, объем выборки может быть недостаточным для получения более представ

ительных данных. Во-вторых, использованная мультиплексная ПЦР-система имеет ограниченный спектр детектируемых возбудителей и генов антибиотикорезистентности. В-третьих, высокая стоимость анализа не позволила провести исследование всех доступных локусов биоматериала от одного пациента, что могло повлиять на чувствительность метода. Наконец, при работе со смы

**Таблица 5.** Матрица ошибок оценки эффективности исследований  
**Table 5.** The matrix of errors in evaluating the effectiveness of research

Реальный диагноз	Микробиологическое исследование			Мультиплексное ПЦР-исследование		
	Предсказанный результат		Всего	Предсказанный результат		Всего
	Инфекция есть	Инфекции нет		Инфекция есть	Инфекции нет	
Инфекции нет (асептическая нестабильность)	0 (ЛП)	108 (ИО)	108	2 (ЛП)	106 (ИО)	108
Инфекция есть (КН ППИ)	16 (ИП)	27 (ЛО)	43	34 (ИП)	9 (ЛО)	43
Всего	16	135	151	36	115	151

**Примечание:** ИП – истинно положительные, ЛО — ложноотрицательные, ЛП — ложноположительные, ИО — истинно отрицательные.

вами с имплантатов существует потенциальный риск контаминации на этапах пробоподготовки, связанный с многоэтапностью процесса.

## Заключение

Полученные результаты демонстрируют, что мультиплексная ПЦР в реальном времени является ценным инструментом для оптимизации хирургической тактики и назначения целенаправленной антибактериальной терапии у пациентов с нестабильностью эндопротезов крупных суставов и отрицательными результатами микробиологического исследования. Внедрение данного метода в диагностический алгоритм при подозрении на культуroneгативную перипротезную инфекцию представляется клинически целесообразным и может способствовать улучшению исходов лечения.

## Список литературы / References

1. Sabah S.A., Knight R., Alvand A., Murray D.W., Petrou S., Beard D.J., Price A.J. No exponential rise in revision knee replacement surgery over the past 15 years: an analysis from the National Joint Registry. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(12):1670–1679. doi: 10.1016/j.joca.2022.08.016
2. Lewis P.L., Robertsson O., Graves S.E., Paxton E.W., Prentice H.A., W-Dahl A. Variation and trends in reasons for knee replacement revision: a multi-registry study of revision burden. *Acta Orthop*. 2021;92(2):182–188. doi: 10.1080/17453674.2020.1853340
3. Yoon H.K., Cho S.H., Lee D.Y., Kang B.H., Lee S.H., Moon D.G., Kim D.H., Nam D.C., Hwang S.C. A review of the literature on culture-negative periprosthetic joint infection: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Knee Surg. Relat. Res.* 2017;29(3):155–164. doi: 10.5792/ksrr.16.034
4. Goh G.S., Parvizi J. Think twice before prescribing antibiotics for that swollen knee: The influence of antibiotics on the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2):114. doi: 10.3390/antibiotics10020114
5. Parvizi J., Erkocak O.F., Della Valle C.J. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2014;96(5):430–436. doi: 10.2106/JBJS.L.01793
6. Борисова Л.В., Дидиченко С.Н., Орлова А.В., Пчелова Н.Н. Оптимальные методы лечения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов в современных условиях. *Урал. мед. ж.* 2015;(10):151–164.  
Borisova L.V., Didichenko S.N., Orlova A.V., Pchelova N.N. Optimal methods for treating infectious complications in endoprosthesis replacement of large joints in modern conditions. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2015;(10):151–164. [In Russian].
7. Reisener M., Perka C. Do culture-negative periprosthetic joint infections have a worse outcome than culture-positive periprosthetic joint infections? A systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2018;12;2018:6278012. doi: 10.1155/2018/6278012
8. Kalbian I., Park J.W., Goswami K., Lee Y.K., Parvizi J., Koo K.H. Culture-negative periprosthetic joint infection: prevalence, aetiology, evaluation, recommendations, and treatment. *Int. Orthop.* 2020;44(7):1255–1261. doi: 10.1007/s00264-020-04627-5
9. Любимова Л.В., Божкова С.А., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Любимов Е.А. Роль культуroneгативной инфекции в структуре инфекционных осложнений после эндопротезирования коленных суставов. *Гений ортопедии*. 2023;29(4):402–409. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-4-402-409  
Lyubimova L.V., Bozhkova S.A., Pchelova N.N., Preobrazhenskaya E.V., Lyubimov E.A. The role of culture-negative infection among infectious complications after total knee arthroplasty. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics*. 2023;29(4):402–409. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-4-402-409
10. Tarabichi M., Shohat N., Goswami K., Alvand A., Silibovsky R., Belden K., Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the potential of next-generation sequencing. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2018;100(2):147–154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434
11. Goh G.S., Parvizi J. Diagnosis and treatment of culture-negative periprosthetic joint infection. *J. Arthroplasty*. 2022;37(8):1488–1493. doi: 10.1016/j.arth.2022.01.061
12. Patel R. Periprosthetic joint infection. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(3):251–262. doi: 10.1056/NEJMra2203477
13. Portillo M.E., Sancho I. Advances in the microbiological diagnosis of prosthetic joint infections. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):809. doi: 10.3390/diagnostics13040809
14. Corvec S., Portillo M.E., Pasticci B.M., Borens O., Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int. J. Artif. Organs*. 2012;35:923–934. doi: 10.5301/ijao.5000168
15. Subedi S., Isler B., Ezure Yu., Furuya-Kanamori L., Eriksson L., Paterson D.L., Harris P.N.A. Performance characteristics of genus or species-specific Polymerase Chain Reaction (PCR) for the microbial diagnosis of joint infections: A systematic review and meta-analysis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2024;110(1):116422. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2024.116422
16. Kuo F.C., Chang Y.H., Huang T.W., Chen D.W., Tan T.L., Lee M.S. Post-operative prophylactic antibiotics in aseptic revision hip and knee arthroplasty: a propensity score matching analysis. *Sci. Rep.* 2022;12(1):18319. doi: 10.1038/s41598-022-23129-5

**Сведения об авторах:**

**Любимова Людмила Валентиновна**, ORCID: 0000-0002-5750-4459, e-mail: borisova-80@mail.ru

**Павлова Светлана Ивановна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9976-7866, e-mail: flavonoid@yandex.ru

**Любимов Евгений Александрович**, ORCID: 0000-0001-5262-0197, e-mail: e\_lyubimov@mail.ru

**Information about the authors:**

**Lyudmila V. Lyubimova**, ORCID: 0000-0002-5750-4459, e-mail: borisova-80@mail.ru

**Svetlana I. Pavlova**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9976-7866,  
e-mail: flavonoid@yandex.ru

**Evgeniy A. Lyubimov**, ORCID: 0000-0001-5262-0197, e-mail: e\_lyubimov@mail.ru

*Поступила в редакцию 09.09.2025*

*После доработки 02.10.2025*

*Принята к публикации 30.04.26*

*Received 09.09.2025*

*Revision received 02.10.2025*

*Accepted 30.04.26*

## Иммуногенетические особенности населения Новосибирской области

Ю.В. Моор<sup>1,2</sup>, Н.В. Просвирина<sup>1,2</sup>, К.В. Хальзов<sup>2</sup>, Т.И. Пospelова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский клинический центр крови  
630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

### Резюме

Иммуногенетическое разнообразие лиц, рекрутированных в различных регионах Российской Федерации, повышает эффективность поиска HLA-совместимых доноров для пациентов, нуждающихся в аллогенной неродственной трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, доноры которых нередко имеют региональные иммуногенетические особенности. В ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» (НКЦК) сформирована локальная база типированных доноров с известным антигенным составом с целью проведения индивидуальных подборов совместимых по HLA-антигенам компонентов крови для пациентов с аллоиммунизацией/аллосенсибилизацией к антигенам клеток крови, которая существенно осложняет проведение гемокомпонентной терапии. Цель исследования – изучить иммуногенетические особенности населения Новосибирской области. **Материал и методы.** В настоящую работу включены результаты исследования генетического профиля 3000 человек, вошедших в Новосибирскую базу данных типированных доноров НКЦК, 76 пациентов Новосибирской области, нуждающихся в трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, 203 потенциальных донора – родственников, а также данные индивидуальных подборов компонентов крови для 40 пациентов, нуждающихся в проведении заместительной трансфузионной терапии. Основу региональной базы данных составили регулярные безвозмездные доноры, имеющие более трех донаций в течение последних двух лет, в возрасте 25–40 лет. Иммуногенетическое исследование для 1506 доноров проведено по четырем локусам (HLA-A, B, C, DRB1), для 1494 доноров – по пяти локусам (HLA-A, B, C, DRB1 и DQB1). **Результаты.** Изучены встречаемость и распространенность аллельных вариантов HLA-генов, выявлено 1708 различных четырехлокусных гаплотипов из 12184 возможных. Частоты встречаемости гаплотипов варьировали от 3,8 до 0,001 %. У новосибирских пациентов, нуждающихся в трансплантации, выявлено 96 гаплотипов. В изучаемом периоде с целью проведения заместительной трансфузионной терапии HLA-совместимые компоненты крови потребовались 40 больным, для которых индивидуально подобрано 26 доз эритроцитосодержащих компонентов крови и 63 дозы концентрата тромбоцитов. **Обсуждение.** Новосибирские доноры не отличаются от других российских популяций большим разнообразием групп HLA-аллелей, но имеют свои отличия по частоте встречаемости некоторых малораспространенных генов. Анализ данных, полученных по результатам исследования аллельного разнообразия доноров и пациентов, позволяет сделать вывод об идентичности состава HLA-аллелей у жителей Новосибирской области, что и было положено в основу формирования в НКЦК базы данных «Банк типированных доноров для индивидуального подбора компонентов крови пациентам с рефрактерностью к трансфузиям». **Заключение.** Генетический профиль HLA-аллелей у жителей Новосибирской области идентичен у доноров и пациентов, не имеет принципиальных отличий по разнообразию групп HLA-аллелей от других российских популяций, однако различается по частоте встречаемости редких генов. Региональная база данных типированных доноров позволяет обеспечить индивидуальный подбор совместимых и идентичных компонентов для заместительной трансфузионной терапии.

**Ключевые слова:** генетический профиль, HLA-типирование, база типированных доноров, антигены.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Автор для переписки.** Моор Ю.В., e-mail: julmoor@yandex.ru

**Для цитирования.** Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Хальзов К.В., Пospelова Т.И. Иммуногенетические особенности населения Новосибирской области. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):102–113. doi: 10.18699/SSMJ20260310

## Immunogenetic features of the population of the Novosibirsk region

Yu.V. Moor<sup>1,2</sup>, N.V. Prosvirina<sup>1,2</sup>, K.V. Khalzov<sup>2</sup>, T.I. Pospelova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Clinical Blood Center  
630054, Novosibirsk, Serafimovicha st., 2/1

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

### Abstract

The immunogenetic diversity of individuals recruited in different regions of the Russian Federation increases the efficiency of the search for HLA-matched donors for patients in need of allogeneic unrelated bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation, whose donors often have regional immunogenetic features. A local database of typed donors with a known antigenic composition has been formed in Novosibirsk Clinical Blood Center (NCBC) in order to carry out individual selection of HLA-compatible blood components for patients with alloimmunization/allosensitization to blood cell antigens, which significantly complicates blood component therapy. Aim of the study was to investigate the immunogenetic features of the population of the Novosibirsk region. **Material and methods.** This work includes the results of the study of the genetic profile of 3000 donors included in the Novosibirsk database of typed donors of the NCBC, the results of studies of 76 patients in the Novosibirsk region in need of bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation, 203 potential donors - relatives, as well as data on individual selection of blood components for 40 patients in need of transfusion replacement therapy. The regional database is based on regular unpaid donors with more than three donations in the last two years, aged 25–40 years. Immunogenetic testing for 1506 donors was carried out for 4 loci (HLA-A, B, C, DRB1), for 1494 donors – for 5 loci (HLA-A, B, C, DRB1 and DQB1). **Results.** The occurrence and prevalence of allelic variants of HLA were studied, 1708 different four-locus haplotypes out of 12184 possible were identified. The frequencies of haplotypes ranged from 3.8 to 0.001 %. 96 haplotypes were identified in Novosibirsk patients in need of transplantation. In the study period, 40 patients required HLA-compatible blood components for transfusion replacement therapy, for whom 26 doses of erythrocyte-containing blood components and 63 doses of platelet concentrate were individually selected. **Discussion.** Novosibirsk donors do not differ from other Russian populations in a wide variety of HLA allele groups, but they have their own differences in the frequency of occurrence of some uncommon genes. The analysis of the data obtained from the study of the allelic diversity of donors and patients allows us to conclude that the composition of HLA alleles is identical in the residents of the Novosibirsk region, which was the basis for the formation of the database «Bank of Typed Donors for individual selection of blood components for patients with transfusion refractoriness» in NCBC. **Conclusions.** The genetic profile of HLA alleles in residents of the Novosibirsk Region is identical in donors and patients, does not have fundamental differences in the diversity of HLA allele groups from other Russian populations, but differs in the frequency of occurrence of rare genes. The regional database of typed donors allows for an individual selection of compatible and identical components for transfusion replacement therapy.

**Key words:** genetic profile, HLA-typing, database of typed donors, antigens.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Moor Yu.V., e-mail: julmoor@yandex.ru

**Citation.** Moor Yu.V., Prosvirina N.V., Khalzov K.V., Pospelova T.I. Immunogenetic features of the population of the Novosibirsk region. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):102–113. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260310

### Введение

Иммуногенетическое разнообразие лиц, входящих в состав регистра неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), рекрутированных в различных регионах Российской Федерации, повышает эффективность поиска HLA-совместимых доноров для пациентов, нуждающихся в аллогенной неродственной трансплантации костного мозга (КМ) и ГСК. Несмотря

на высокую полигенность и полиморфизм системы HLA, доноры ГСК нередко имеют региональные иммуногенетические особенности. Локальные регистры отдельных субъектов, как правило, представлены ограниченным числом доноров и не могут обеспечить полноценный поиск идентичного неродственного донора для пациентов [1–3], однако могут быть актуальны при решении вопросов иммунологической и генетической совместимости компонентов донорской крови при

проведении заместительной трансфузионной терапии пациентам с рефрактерностью к трансфузиям, аллоиммунизацией/аллосенсибилизацией, в том числе перенесшим аллогенную трансплантацию органов, тканей и КМ.

Иммуногенетическая схожесть населения Новосибирской области была положена в основу формирования в ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови» (НКЦК) локальной базы данных типированных доноров с известным антигенным составом с целью проведения индивидуальных подборов совместимых по HLA-антигенам компонентов крови для пациентов с аллоиммунизацией/аллосенсибилизацией к антигенам клеток крови, которая существенно осложняет проведение гемокомпонентной терапии.

Цель исследования – изучить иммуногенетические особенности населения Новосибирской области.

## **Материал и методы**

В настоящее ретроспективное исследование включены результаты иммуногенетического обследования 3000 доноров, вошедших в локальную базу данных типированных доноров НКЦК, результаты исследований 76 пациентов Новосибирской области, нуждающихся в трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, 203 потенциальных донора – родственников, а также данные индивидуальных подборов компонентов крови для 40 пациентов, нуждающихся в проведении заместительной трансфузионной терапии. Все исследования осуществлены в период с 2020 по 2024 г. в централизованной лаборатории НКЦК, в состав которой входит иммунологическая лаборатория типирования тканей.

Анализ лиц, входящих в базу данных типированных доноров КМ и ГСК НКЦК, проводился на основании сведений о добровольцах, подписавших информированное согласие на проведение дополнительного иммуногенетического исследования. Основу новосибирской базы данных составили регулярные безвозмездные доноры, имеющие более трех донаций в течение последних двух лет, в возрасте 25–40 лет (медиана 31 год), преимущественно мужского пола (74,2 %), у всех доноров осуществлен забор образца крови для проведения HLA-типирования. Иммуногенетическое исследование для 1430 доноров проведено по 4 локусам (HLA-A, B, C, DRB1), для 1570 доноров – по 5 локусам (HLA-A, B, C, DRB1 и DQB1). По результатам проведенного иммунологического типирования выполнен анализ иммуногенетических особенностей потенциальных доноров Новосибирской области, рассчитана

частота встречаемости для каждого варианта исследованных HLA-аллелей и четырем локусным гаплотипам.

С целью подбора пары «донор–реципиент» для родственной трансплантации исследовали образцы крови пациентов, нуждающихся в трансплантации КМ и ГСК, а также потенциальных родственников доноров. Последние представлены жителями разных регионов, поэтому результаты иммунологического типирования в данное исследование не включены. Все пациенты – жители Новосибирской области, среди которых 52 ребенка до 18 лет и 24 взрослых. При анализе гендерного распределения среди пациентов (образцов крови), направленных для проведения иммунологического типирования в Центр крови, установлено, что мужчины чаще нуждались в проведении данного вида исследования, чем женщины (соответственно 45 (59,21 %) и 31 (40,79 %),  $p = 0,002$ ). Возраст пациентов составлял от 5 до 54 лет (медиана 29 лет). Среди мужчин детей было 27 (60,0 %), среди женщин – 16 (51,6 %),  $p = 0,471$ .

По четырем локусам (HLA-A, B, C, DRB1) проведено иммуногенетическое исследование, по результатам которого выполнен анализ иммуногенетических особенностей пациентов Новосибирской области, изучена встречаемость и определена распространенность для каждого варианта исследованных HLA-аллелей и четырех локусных гаплотипов. Проанализированы результаты индивидуальных подборов компонентов крови, проведенных для 40 пациентов с наличием антилейкоцитарных антител, из которых для 12 человек выполнены индивидуальные подборы эритроцитсодержащих компонентов крови, для 28 – концентрата тромбоцитов.

Иммуногенетические исследования образцов крови доноров, а также пациентов, нуждающихся в трансплантации и/или подборе гемокомпонентов с учетом антигенов HLA, проводили молекулярно-генетическими методами по технологии SSO (Sequence Specific Oligonucleotide) на автоматическом анализаторе Mr.Spot Processor (BAG Diagnostics GmbH, Германия) для генотипирования тканей человека с использованием реагентов Histo spot SSO (BAG Diagnostics GmbH). Скрининг и идентификацию антител к HLA класса I осуществляли с использованием наборов реагентов Histo Spot HLA AB Class I, Bag Diagnostics. Индивидуальный подбор концентрата тромбоцитов (совмещение пар «донор–реципиент»), исследование по определению антитромбоцитарных антител и тест на совместимость концентрата тромбоцитов выполняли на анализаторе Galileo Neo (WS.Laborbetriebsgesellschaft mbH, Герма-

ния) с твердофазными системами Capture P Ready Screen, Capture P, Immucor (Werfen, Австрия). Совместимость компонентов крови для пациентов с антилейкоцитарными антителами оценивали посредством лимфоцитотоксического теста.

Для подсчета и обработки результатов исследования использовали информационную систему «АИСТ», программу Excel 2019. Частоты встречаемости различных аллелей и HLA-гаплотипов (EM-алгоритм) определяли с помощью ПО Arlequin 3.5.2.2. Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 10.0. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных значений ( $n$  (%)), для сравнения долей использовали критерий Пирсона  $\chi^2$ . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты

Локус HLA-A у доноров НКЦК представлен 20 аллельными группами, частота встречаемости наиболее распространенных аллелей в фенотипах (A\*02, A\*03, A\*01, A\*24) составила более 10 %. Локус HLA-B характеризовался наибольшим разнообразием, выявлено максимальное число различных групп аллелей среди всех изученных локусов – 33, из которых к наиболее распространенным можно отнести B\*07 и B\*35. При анализе локуса HLA-C выявлено 14 аллельных вариантов. Из-за ограниченного разнообразия генов по частоте встречаемости преобладали 5 аллельных вариантов, 4 из которых выявлялись с близкой частотой более чем в 10 % фенотипов, самый распространенный вариант C\*07, присутствующий в 27 % фенотипов (табл. 1). Изучение локуса HLA-DRB1 у новосибирских доноров позволило выявить 13 различных аллельных вариантов генов, из которых чаще других встречались DRB1\*07, DRB1\*01, DRB1\*13. Локус HLA-DQB1 значимым разнообразием не отличался, выявлено незначительное количество аллелей – 5 групп, чаще других встречался вариант DQB1\*03 (табл. 2). Исследование антигенного состава доноров, включенных в базу данных типированных доноров, позволило определить 1708 различных четырехлокусных гаплотипов (по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1) из 12184 возможных. Частоты встречаемости гаплотипов варьировали от 3,8 до 0,001 %. Наиболее распространенным гаплотипом у доноров базы данных был A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*03.

У пациентов Новосибирской области выявлено 14 аллельных групп локуса HLA-A, наиболее часто встречались варианты A\*02, A\*24, A\*03. В

локусе HLA-B определены 22 аллеля, наиболее распространенные – B\*07, B\*18. В локусе HLA-C изучено 12 аллельных вариантов, преобладали C\*07, C\*03, C\*04. Локус HLA-DRB1 представлен 13 различными группами аллельных вариантов, чаще других встречались DRB1\*11 и DRB1\*7 (табл. 3). У новосибирских пациентов, нуждающихся в трансплантации, выявлено 96 гаплотипов, из которых наиболее распространенным фенотипом был HLA-A\*02-B\*18-C\*07-DRB1\*11, с одинаковой частотой выявлялись 4 гаплотипа: HLA-A\*01-B\*08-C\*07-DRB1\*3, HLA-A\*02-B\*15-C\*03-DRB1\*9, HLA-A\*02-B\*07-C\*07-DRB1\*12, HLA-A\*24-B\*07-C\*07-DRB1\*15.

Помимо определения HLA-антигенов, всем пациентам проведено исследование по определению антилейкоцитарных антител, а также прямая перекрестная проба с образцами крови доноров-родственников. Антилейкоцитарные антитела выявлены у 23 больных, из них 11 составили лица мужского пола и 12 – женского.

По результатам проведенных исследований для 19 пациентов был определен совместимый или частично совместимый родственный донор. В изучаемом периоде с целью проведения заместительной трансфузионной терапии HLA-совместимые компоненты крови потребовались 40 больным, из которых в эритроцитсодержащих гемоконпонентах нуждалось 12 пациентов с выявленными антиэритроцитарными и антилейкоцитарными антителами, в концентрате тромбоцитов – 28 человек с выявленными антиэритроцитарными и антилейкоцитарными антителами. Для всей совокупности реципиентов индивидуально подобрано 26 доз эритроцитсодержащих компонентов крови и 63 дозы концентрата тромбоцитов.

## Обсуждение

Результаты иммуногенетического обследования доноров новосибирской базы данных демонстрируют совпадение как профиля наиболее высокочастотных HLA-гаплотипов, так и частоты встречаемости аллельных вариантов генов с другими российскими регистрами [1, 4–7]. Новосибирские доноры схожи с другими российскими популяциями по разнообразию групп HLA-аллелей, но имеют свои отличия по частоте встречаемости некоторых малораспространенных генов. Так, реже всего обнаруживались аллельные группы A\*34, A\*43, B\*59, B\*67, крайне редкие и для российских регистров [1, 5–7]. При этом обращает на себя внимание большая распространенность у новосибирских доноров некоторых аллельных вариантов генов, характеризующихся

Таблица 1. Выявляемость у доноров антигенов I класса

Table 1. Detection of class I antigens in donors

HLA-A (n = 3000)			HLA-B (n = 3000)			HLA-C (n = 3000)		
Аллель	Частота, %	n	Аллель	Частота, %	n	Аллель	Частота, %	n
A*02	27,45	1647	B*07	12,567	754	C*07	27,417	1645
A*03	14,033	842	B*35	9,917	595	C*12	13,183	791
A*01	11,517	691	B*44	9,217	553	C*04	13,033	782
A*24	10,567	634	B*18	8,467	508	C*06	11,017	661
A*11	5,917	355	B*08	5,950	357	C*03	10,717	643
A*25	5,817	349	B*15	5,867	352	C*02	6,133	368
A*26	4,633	278	B*51	6,100	366	C*01	4,467	268
A*68	3,65	219	B*13	5,733	344	C*08	3,733	224
A*32	3,032	182	B*27	5,600	336	C*05	3,367	202
A*31	2,6	156	B*40	5,033	302	C*17	2,667	160
A*33	2,367	142	B*38	3,467	208	C*15	2,617	157
A*30	2,25	135	B*39	2,733	164	C*14	0,800	48
A*23	2,25	135	B*57	2,467	148	C*16	0,767	46
A*29	1,116	67	B*41	2,433	146	C*18	0,083	5
A*69	0,95	57	B*14	2,417	145			
A*74	0,95	57	B*52	2,217	133			
A*66	0,717	43	B*58	1,817	109			
A*36	0,15	9	B*49	1,517	91			
A*	0,017	1	B*50	1,433	86			
A*43	0,017	1	B*56	1,350	81			
			B*55	1,067	64			
			B*37	0,917	55			
			B*48	0,500	30			
			B*45	0,233	14			
			B*47	0,233	14			
			B*46	0,217	13			
			B*53	0,183	11			
			B*54	0,100	6			
			B*78	0,083	5			
			B*73	0,083	5			
			B*42	0,050	3			
			B*	0,017	1			
			B*67	0,017	1			

низкой частотой встречаемости или отсутствием в других локальных регистрах, таких как A\*69, A\*74, A\*36, B\*51, B\*58. Также выявлялись варианты, не характерные для европейской популяции (B\*46, B\*47, B\*53, B\*54). Значимых отличий по частоте встречаемости аллельных вариантов локусов HLA-C и HLA-DRB1 с другими локальными регистрами Российской Федерации в настоящем исследовании не выявлено [8–10].

При сравнении частот встречаемости различных групп аллелей по четырем типированным

локусам HLA у новосибирских пациентов и доноров отмечен идентичный аллельный профиль по распространенным генам. Аллельные варианты генов, имеющие низкую распространенность у доноров, среди пациентов не выявлялись.

Учитывая, что наибольшее значение для совместимости между донором и пациентом при аллогенной трансплантации КМ или ГСК имеет не столько полная идентичность по генам HLA, сколько идентичность гаплотипов (т.е. идентичная пара по совокупности аллельных вариантов

Таблица 2. Выявляемость у доноров антигенов II класса

Table 2. Detectability of class II antigen donors

HLA-DRB1 (n = 3000)			HLA-DQB1 (n = 1570)		
Аллель	Частота, %	n	Аллель	Частота, %	n
DRB1*07	14,250	855	DQB1*03	31,815	999
DRB1*01	14,150	849	DQB1*06	22,962	721
DRB1*13	12,950	777	DQB1*05	21,561	677
DRB1*15	12,683	761	DQB1*02	20,159	633
DRB1*11	11,717	703	DQB1*04	3,503	110
DRB1*04	9,950	597			
DRB1*03	7,617	457			
DRB1*16	7,033	422			
DRB1*08	3,433	206			
DRB1*12	2,183	131			
DRB1*14	1,733	104			
DRB1*09	1,283	77			
DRB1*10	1,017	61			

генов HLA, наследуемых вместе), в том числе для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» [11–13], поэтому изучена распространенность мультилокусных гаплотипов (HLA-A-B-C-DRB1) среди обследованных групп населения, по результатам которого выявлено, что большинство гаплотипов как доноров, так и пациентов представлены в одном и двух экземплярах.

Гаплотипы у новосибирских доноров распределились следующим образом: выявлено 87 вариантов (5,1 %), встречающихся чаще, чем у 10 доноров (до 179 человек); 499 (29,2 %) гаплотипов, которые встречаются чаще, чем у двух и более доноров (до 9 доноров включительно); остальные 1122 гаплотипа встречались у одного донора в базе данных, что составило 65,7 % от всех выявленных вариантов. Таким образом, из всей совокупности выявленных гаплотипов подавляющее большинство (75,2 %) представлено в единичных экземплярах (1285 гаплотипов), что косвенно свидетельствует об иммуногенетическом разнообразии донорского контингента сибирского региона и требует дальнейшего изучения [14]. У пациентов выявлено 16 гаплотипов, которые встречаются чаще, чем 2 раза (от 3 до 7), что со-

ставляло 16,5 %, остальные 82 гаплотипа из всей совокупности выявленных гаплотипов у 98 пациентов (83,7 %) представлены в 1–2 вариантах.

Сравнительный анализ выявляемости наиболее распространенных гаплотипов доноров (чаще 1 %) и пациентов Новосибирской области, нуждающихся в трансплантации КМ и ГСК, выявил частичную идентичность: 3 из 6 часто встречающихся гаплотипов пациентов обнаружены среди распространенных гаплотипов доноров (табл. 4). Уровень сенсibilизации HLA-антигенами у новосибирских пациентов значительно выше (<0,001), чем у здоровых доноров-родственников, поскольку антилейкоцитарные антитела чаще выявляются у лиц, перенесших сенсibilизирующее событие (беременность, переливание компонентов крови, трансплантацию органов и тканей, прием некоторых лекарственных препаратов). При этом наличие HLA-антител у реципиента аллогенного трансплантата является неблагоприятным прогностическим фактором, так как способно вызвать острое отторжение пересаженного органа, а также рефрактерность к заместительной трансфузионной терапии [2, 3, 15] (табл. 5).

Антилейкоцитарные антитела у пациентов обоего пола выявлялись с одинаковой частотой

**Таблица 3. Выявляемость HLA-антигенов у пациентов**

**Table 3. Detection of HLA antigens in patients**

HLA-A (n = 76)			HLA-B (n = 76)			HLA-C (n = 76)			HLA-DRB1 (n = 76)		
Аллель	Частота, %	n	Аллель	Частота, %	n	Аллель	Частота, %	n	Аллель	Частота, %	n
A*2	32,278	50	B*7	17,763	27	C*7	34,868	53	DRB1*11	15,132	23
A*24	15,19	23	B*18	12,500	19	C*3	17,105	26	DRB1*7	14,474	22
A*3	10,759	16	B*15	11,184	17	C*4	11,842	18	DRB1*15	13,816	21
A*11	10,127	15	B*35	9,211	14	C*6	9,211	14	DRB1*1	9,868	15
A*1	7,595	11	B*13	7,237	11	C*12	6,579	10	DRB1*3	9,868	15
A*25	5,696	8	B*44	7,237	11	C*2	6,579	10	DRB1*13	9,211	14
A*23	4,43	7	B*8	6,579	10	C*14	3,947	6	DRB1*4	9,211	14
A*26	3,165	5	B*27	4,605	7	C*8	3,289	5	DRB1*9	5,263	8
A*30	3,165	5	B*40	3,947	6	C*1	2,632	4	DRB1*12	3,947	6
A*68	3,165	5	B*51	3,289	5	C*5	2,632	4	DRB1*14	3,289	5
A*33	1,899	3	B*55	3,289	5	C*15	0,658	1	DRB1*16	3,289	5
A*32	1,266	2	B*50	1,974	3	C*16	0,658	1	DRB1*10	1,974	3
A*29	0,633	1	B*52	1,974	3				DRB1*8	0,658	1
A*31	0,633	1	B*14	1,316	2						
			B*39	1,316	2						
			B*48	1,316	2						
			B*56	1,316	2						
			B*58	1,316	2						
			B*37	0,658	1						
			B*38	0,658	1						
			B*41	0,658	1						
			B*57	0,658	1						

Таблица 4. Распределение распространенных четырехлокусных гаплотипов у доноров и пациентов

Table 4. Distribution of common four-locus haplotypes in donors and patients

Доноры (n = 3 000)			Пациенты (n = 76)		
Гаплотип	Частота встречаемости, отн, %	Частота встречаемости, абс.	Гаплотип	Частота встречаемости, отн, %	Частота встречаемости, абс.
A*01 B*08 C*07 DRB1*03	3,800	228	A*02-B*18-C*07-DRB1*11	4,605	7
A*03 B*07 C*07 DRB1*15	2,583	155	A*02-B*15-C*03-DRB1*09	2,632	4
A*03 B*35 C*04 DRB1*01	2,117	127	A*02-B*07-C*07-DRB1*12	2,632	4
A*02 B*07 C*07 DRB1*15	2,100	126	HLA-A*24-B*07-C*07-DRB1*15	2,632	4
A*02 B*13 C*06 DRB1*07	2,017	121	A*01 B*08 C*07 DRB1*03	2,632	4
A*02 B*18 C*07 DRB1*11	1,283	77	A*02 B*13 C*06 DRB1*07	1,974	3

Таблица 5. Выявляемость антилейкоцитарных антител у пациентов и доноров-родственников

Table 5. Detectability of antileukocyte antibodies in patients and related donors

Категория	Вся выборка	Выявлено положительных	
		n	Из них женщин, n (%)
Пациенты	76	23	12 (30,26)
Доноры-родственники	203	4	4 (1,97)
p		<0,001	<0,001

( $p = 0,18$ ): так, среди образцов, промаркированных женским полом, они обнаружены у 8 человек старше 18 лет из 15 обследованных и у 4 девочек до 18 лет, процент носительства антител составил 38,7 %, у пациентов мужского пола – соответственно в 5 и 6 случаях (суммарно 24,4 % от общего числа обследованных).

По результатам проведенных исследований для 19 пациентов (25 % от общего количества) определен родственный донор: полностью совместимый 10/10 или 8/8 – для 14 пациентов (18,4 %), однако для одного больного идентичный по HLA-антигенам донор оказался несовместимым по результатам лимфоцитотоксического теста. Частично совместимый родственный донор 9/10 или 7/8 определен для 5 пациентов (6,6 %). По-

лученные данные соответствуют общемировой статистике – только 20–30 % пациентов имеют совместимого родственного донора [4, 14, 16, 17]. Остальные лица, нуждающиеся в трансплантации КМ и ГСК (57 человек (75 %)), требовали поиска совместимого неродственного донора в российской базе данных или международной базе данных неродственных доноров.

Анализ данных, полученных по результатам исследования аллельного разнообразия доноров и пациентов, позволяет сделать вывод об идентичности состава HLA-аллелей у жителей Новосибирской области, что и было положено в основу формирования в НКЦК локальной базы данных «Банк типированных доноров для индивидуального подбора компонентов крови пациен-

там с рефрактерностью к трансфузиям» [18]. Существуют данные, подтверждающие взаимосвязь между аллоиммунизацией и генотипом системы HLA, однако точный механизм, лежащий в основе ассоциации между HLA-аллелями и образованием антител против аллоантигенов, неизвестен [2, 3, 15], поэтому, на наш взгляд, у пациентов с выявленными антилейкоцитарными антителами, с рефрактерностью к трансфузиям гемокомпонентов, клинически обоснованно осуществлять подбор трансфузионных сред с учетом антигенов HLA и результатов прямого лимфоцитотоксического теста.

В НКЦК «Банк типированных доноров для индивидуального подбора компонентов крови пациентам с рефрактерностью к трансфузиям» представлен 3000 регулярных доноров крови и ее компонентов. Локальная база данных позволяет осуществлять индивидуальный подбор совместимых по HLA-антигенам компонентов донорской крови. Несмотря на то, что нормативно не закреплена необходимость типирования доноров по антигенам HLA с целью осуществления индивидуальных подборов компонентов крови, не решен вопрос методологии преодоления проблемы рефрактерности, в НКЦК проводятся индивидуальные подборы трансфузионных сред с учетом HLA-антигенов I класса в клинически сложных ситуациях. Так, в изучаемом периоде 12 пациентов с неустановленной специфичностью антиэритроцитарных антител с положительными результатами со всеми образцами тест-эритроцитов различной силы реакции (от ++ до +++) и положительным аутоконтролем в стандартных иммуногематологических исследованиях перед трансфузией [19], а также выявленными антилейкоцитарными антителами нуждались в индивидуальном подборе эритроцитсодержащих сред, и 28 больным с установленной клинической рефрактерностью к трансфузиям концентрата тромбоцитов, из которых у 22 пациентов выявлены антилейкоцитарные антитела (78,5 %), у 8 пациентов – антитромбоцитарные антитела (28,5 %) был необходим индивидуальный подбор концентрата тромбоцитов. Для всей совокупности обследуемых пациентов подобраны 26 доз эритроцитсодержащих компонентов крови и 63 дозы концентрата тромбоцитов, в том числе идентичные по HLA.

### Заключение

На территории Новосибирской области проживают лица, нуждающиеся в проведении заместительной трансфузионной терапии, подобранной с учетом индивидуальных иммунологических

особенностей, а также пациенты, нуждающиеся в трансплантации КМ и ГСК, из которых только 25 % имеют полностью (18,4 %) или частично (6,6 %) совместимого родственного донора. Генетический профиль HLA-аллелей у жителей Новосибирской области идентичен у доноров и пациентов, не имеет принципиальных отличий по разнообразию групп HLA-аллелей от других российских популяций, однако различается по распространенности редких генов: частота выявляемости аллелей A\*69, A\*74, B\*51, B\*58 составляет 1,0, 1,0, 6,1 и 1,8 % соответственно. Обнаружена частичная идентичность частоты выявляемости гаплотипов у доноров и пациентов: 3 из 6 часто встречающихся гаплотипов у больных выявлены среди распространенных гаплотипов у доноров (A\*02 B\*13 C\*06 DRB1\*07; A\*01 B\*08 C\*07 DRB1\*03; A\*02 B\*18 C\*07 DRB1\*11), при этом подавляющее большинство гаплотипов в новосибирской базе данных представлено в 1–2 вариантах. Региональная база данных типированных доноров позволяет обеспечить индивидуальный подбор совместимых и идентичных компонентов для заместительной трансфузионной терапии.

### Список литературы/ References:

1. Бубнова Л.Н., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Беляева Е.В., Терентьева М.А. Сравнительный анализ иммуногенетических характеристик потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток регистров двух российских мегаполисов. *Мед. иммунол.* 2022;24(5):1047–1056. doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2539
2. Bubnova L.N., Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Belyaeva E.V., Terentyeva M.A. Comparative analysis of immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells in the registries of two Russian megacities. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2022;24(5):1047–1056. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2539
3. Бутина Е.В., Шерстнев Ф.С., Максимов О.Д., Йовдий А.В., Парамонов И.В. Роль генов HLA в развитии HLA-аллоиммунизации у реципиентов компонентов крови. *Клин. лаб. диагност.* 2022;67(5):292–295. doi: 1051620/0869-2084-2022-67-5-292-295
4. Butina E.V., Sherstnev F.S., Maksimov O.D., Yovdiy A.V., Paramonov I.V. Role of HLA genes in the development of HLA-alloimmunization in recipients of blood components. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022;67(5):292–295. [In Russian]. doi: 1051620/0869-2084-2022-67-5-292-295
5. Гавровская С.В., Кроби́нец И.И., Бодрова Н.Н., Бессмельцев С.С., Сидоркевич С.В. Анализ возможности подбора доноров тромбоцитов

для пациентов с рефрактерностью. *Вестн. гематол.* 2025;21(2):28–32.

Gavrovskaya S.V., Krobinets I.I., Bodrova N.N., Bessmeltsev S.S., Sidorkevich S.V. Analysis of the possibility of selecting platelet donors for patients with refractoriness. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology.* 2025;21(2): 28–32. [In Russian].

4. Гапонова Т.В. Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2022.

Gaponova T.V. Strategy for the formation of the bone marrow donor register using the blood service infrastructure. Abstract of thesis...doct. med. sci. Novosibirsk, 2022.

5. Леонов Е.А. Аллельный и гаплотипический полиморфизм HLA-генов доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра, самоопределившихся как русские: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022.

Leonov E.A. Allelic and haplotypic polymorphism of HLA genes of donors of hematopoietic stem cells of the register, self-identified as Russians. Abstract of thesis...cand. med. sci. Moscow, 2022.

6. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Беляева Е.В., Чубукина Ж.В., Четкин А.В. Регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток. *Medline.ru. Рос. биомед. ж.* 2015;16:751–758.

Bubnova L.N., Pavlova I.E., Glazanova T.V., Rozanova O.E., Belyaeva E.V., Chubukina Zh.V., Chechetkin A.V. Registries of hematopoietic stem cell donors. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal = Medline.ru. Russian Biomedical Journal.* 2015;16:751–758. [In Russian].

7. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В., Адамова Г.В., Теплякова О.В., Румянцева А.В., Тепляков И.И. Особенности генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости Уральского регионального регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток. *Иммунология.* 2017;38(2):82–86. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-82-86

Rybkina V.L., Azizova T.V., Adamova G.V., Teplyakova O.V., Rummyantseva A.V., Teplyakov I.I. Features of genetic polymorphism of histocompatibility antigens of the Ural Regional Register of Hematopoietic Stem Cell Donors. *Immunologiya = Immunology.* 2017;38(2):82–86. [In Russian]. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-82-86

8. Сусллова Т.А., Вавилов М.Н., Сташкевич Д.С., Беляева С.В., Хромова Е.Б., Евдокимов А.В., Горелова А.К., Бурмистрова А.Л. Иммуногенетический профиль (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) популяции русских Челябинской области. *Гематол. и трансфузиол.* 2015;60(3):28–35.

Suslova T.A., Vavilov M.N., Stashkevich D.S., Belyaeva S.V., Khromova E.B., Evdokimov A.V., Gore-

lova A.K., Burmistrova A.L. Immunogenetic profile (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) of the Russian population of the Chelyabinsk region. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology.* 2015;60(3):28–35. [In Russian].

9. Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Беляева Е.В., Бубнова Л.Н. Иммуногенетическая характеристика доноров гемопоэтических стволовых клеток, являющихся представителями наиболее многочисленных этнических групп России. *Мед. иммунол.* 2024;26(2):281–290. doi: 10.15789/1563-0625-ICO-2657

Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Belyaeva E.V., Bubnova L.N. Immunogenetic characteristics of hematopoietic stem cell donors who are representatives of the most numerous ethnic groups in Russia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2024;26(2):281–290. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-ICO-2657

10. Рыбкина В.Л., Азизова Т.В., Адамова Г.В., Теплякова О.В., Румянцева А.В., Тепляков И.И. Особенности генетического полиморфизма антигенов гистосовместимости Уральского регионального регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток. *Иммунология.* 2017;38(2):82–86. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-82-86

Rybkina V.L., Azizova T.V., Adamova G.V., Teplyakova O.V., Rummyantseva A.V., Teplyakov I.I. Features of genetic polymorphism of histocompatibility antigens of the Ural Regional Register of Hematopoietic Stem Cell Donors. *Immunology.* 2017;38(2):82–86. [In Russian]. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-82-86

11. Nowak J., Nestorowicz K., Graczyk-Pol E., Mika-Witkowska R., Rogatko-Koros M., Jaskula E., Koscińska K., Madej S., Tomaszewska A., Nasilowska-Adamska B., Szczepinski A., Halaburda K., Dybko J., Kuliczowski K., Czerw T., Giebel S., Holowiecki J., Baranska M., Pieczonka A., Wachowiak J., Czyz A., Gil L., Lojko-Dankowska A., Komarnicki M., Bieniaszewska M., Kucharska A., Hellmann A., Gronkowska A., Jedrzejczak W.W., Markiewicz M., Koclega A., Kyrzch-Krzemien S., Mielcarek M., Kalwak K., Styczynski J., Wysocki M., Drabko K., Wojcik B., Kowalczyk J., Gozdzik J., Pawliczak D., Gwozdowicz S., Dziopa J., Szlendak U., Witkowska A., Zubala M., Gawron A., Warzocha K., Lange A. HLA-inferred extended haplotype disparity level is more relevant than the level of HLA mismatch alone for the patients survival and GvHD in T cell-replate hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor. *Hum. Immunol.* 2018;79(6):403–412. doi: 10.1016/j.humimm.2018.03.011

12. Kanda J. Effect of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease. *Int. J. Hematol.* 2013;98(3):300–308. doi: 10.1007/s12185-013-1405-x

13. Искров И.А., Усс А.Л., Левин В.И., Глаз Е.В. Регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток как инструмент повышения эффективности

терапии пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Гематол. Трансфузиол. Вост. Европа*. 2019;5(3):313–320.

Iskrov I.A., Uss A.L., Levin V.I., Glaz E.V. Register of hematopoietic stem cell donors as a tool for improving the effectiveness of therapy for patients with oncohematological diseases. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2019;5(3):313–320. [In Russian].

14. Логинова М.А., Парамонов И.В. Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(4):35–42. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-35-42

Loginova M.A., Paramonov I.V. Strategy for forming a register of potential hematopoietic stem cell donors. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(4):35–42. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-35-42. [In Russian].

15. Глазанова Т.В., Грицаев С.В., Шилова Е.Р., Павлова И.Е., Чубукина Ж.В., Розанова О.Е., Абдулкадырова К.М., Четкин А.В., Бубнова Л.Н. Выработка аллогенных антител к антигенам лейкоцитов и тромбоцитов (анти-HLA и анти-НРА) у больных с заболеваниями системы крови на фоне трансфузий компонентов крови. *Гематол. и трансфузиол.* 2015;60(4):26–29.

Glazanova T.V., Gritsaev S.V., Shilova E.R., Pavlova I.E., Chubukina Zh.V., Rozanova O.E., Abdulkadyrova K.M., Chechetkin A.V., Bubnova L.N. Production of allogeneic antibodies to leukocyte and platelet antigens (anti-HLA and anti-NPA) in patients with diseases of the blood system against the background of transfusions of blood components. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2015;60(4):26–29. [In Russian].

16. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А., Певцов Д.Э., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Афанасьев Б.В. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Клиническая онкогематология. Фунда-*

*ментальные исследования и клиническая практика*. 2017;10(1):39–44. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44

Makarenko O.A., Alyansky A.L., Ivanova N.E., Kucher M.A., Babenko E.V., Estrina M.A., Pevtsov D.E., Golovacheva A.A., Kuzmich E.V., Afanasyev B.V. Effectiveness of searching for an unrelated donor of hematopoietic stem cells using the Russian search engine Bone Marrow Donor Search: the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2017;10(1):39–44. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44

17. Ruggeri A., Paviglianiti A., Gluckman E., Rocha V. Impact of HLA in cord blood transplantation outcomes. *HLA*. 2016;87(6):413–421. doi: 10.1111/tan.12792

18. Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Райс Н.В., Пospelova Т.И. Банк типированных доноров для индивидуального подбора компонентов крови пациентам с рефрактерностью к трансфузиям. Пат. РФ 2025626402; опубл. 22.12.2025.

Moor Yu.V., Prosvirina N.V., Ris N.V., Pospelova T.I. Bank of Typed Donors for Individual Selection of Blood Components for Patients with Transfusion Refractoriness. Patent RF 2025626402; published 22.12.2025. [In Russian].

19. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1134н от 20.10.2020. «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130042?ysclid=mnwru92aju528229443>

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1134n of 20.10.2020 “On Approval of the Procedure for Medical Examination of the Recipient, Conducting Tests for Individual Compatibility, Including a Biological Test, during Transfusion of Donor Blood and (or) Its Components”. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130042?ysclid=mnwru92aju528229443>

**Сведения об авторах:**

**Моор Юлия Владимировна**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4923-0435, e-mail: nbb@nso.ru, julmoor@yandex.ru

**Просвирина Наталья Владимировна**, ORCID: 0009-0002-8183-8624, e-mail: nbb@nso.ru

**Хальзов Константин Васильевич**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1665-3543, e-mail: kv201@yandex.ru

**Поспелова Татьяна Ивановна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6791-0314, e-mail: post\_gem@mail.ru

**Information about the authors:**

**Yulia V. Moore**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4923-0435, e-mail: nbb@nso.ru,  
julmoor@yandex.ru

**Natalya V. Prosvirina**, ORCID: 0009-0002-8183-8624, e-mail: nbb@nso.ru

**Konstantin V. Khalzov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1665-3543, e-mail: kv201@yandex.ru

**Tatyana I. Pospelova**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6791-0314,  
e-mail: post\_gem@mail.ru

*Поступила в редакцию 16.03.2026*

*Принята к публикации 01.05.2026*

*Received 16.03.2026*

*Accepted 01.05.2026*

## Наш опыт хирургического лечения пациентов с застарелыми разрывами ахиллова сухожилия

Г.А. Айрапетов<sup>1,2</sup>, Д.К. Сулейманянц<sup>1</sup>, А.Т. Такиев<sup>2</sup>, И.А. Дмитров<sup>2</sup>, А.А. Данильянц<sup>1</sup>, Н.В. Загородний<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой  
Департамента здравоохранения города Москвы  
19415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42

### Резюме

Застарелые разрывы ахиллова сухожилия (ЗРАС) остаются актуальной проблемой в травматологии и ортопедии. Увеличение числа случаев связано с ростом спортивной активности, старением населения и повышением частоты травм среди людей среднего и пожилого возраста. Поздняя диагностика ЗРАС остается частой причиной неудовлетворительных результатов. Несмотря на значимость данной патологии, сохраняется недостаток посвященных ей крупных исследований. Отсутствие единых протоколов диагностики и лечения затрудняет работу врачей и снижает качество медицинской помощи. Цель исследования – оценить эффективность применения комбинации модифицированной пластики по Чернавскому и транспозиции сухожилия длинного сгибателя большого пальца при лечении ЗРАС с протяженными дефектами. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное клиническое исследование, в которое были включены 15 пациентов с ЗРАС и дефектом АС более 5 см. Для лечения больных нами применена комбинация модифицированной пластики по Чернавскому и транспозиции длинного сгибателя большого пальца. **Результаты.** Все пациенты были сопоставимы по антропометрическим данным. Чаще данная патология встречалась у мужчин (11 мужчин и 4 женщины). Возраст пациентов с ЗРАС составил  $42,3 \pm 6,8$  года (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение), длительность до операции –  $1,6 \pm 1,2$  мес. Дефекты сухожилия составляли  $5,2 \pm 3,7$  см, что требовало реконструктивных вмешательств. Продолжительность операции –  $78 \pm 10,4$  мин. В послеоперационном периоде отмечено значительное снижение боли при нагрузке по визуально-аналоговой шкале, с  $7,6 \pm 1,2$  до  $1,4 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,001$ ) и восстановление движений в голеностопе до  $45,8 \pm 5,3^\circ$ . Функциональные оценки по шкалам американского общества ортопедии стопы и голеностопного сустава (AOFAS), оценки РАС (ATRS) и по методологии Викторианского института спорта (VISA-A) составили  $89,4 \pm 4,6$ ,  $87,2 \pm 5,1$  и  $90,6 \pm 3,9$  балла соответственно. Сила икроножной мышцы восстановилась до  $4,1 \pm 0,5$  баллов, подвижность и сила оперированной конечности достигли  $92,5 \pm 4,2$  % от здоровой. Осложнения отмечены у одного пациента (6,7 %). Длительность госпитализации –  $4,2 \pm 1,5$  дня. **Заключение.** Проведенное исследование применения разработанной методики продемонстрировало высокую эффективность хирургического лечения повреждений АС с дефектом более 5 см, что подтверждается значительным улучшением функциональных показателей и выраженным снижением болевого синдрома при нагрузке в послеоперационном периоде. Таким образом, представленный метод лечения обеспечивает надежные анатомо-функциональные результаты и может быть рекомендован для клинического применения при повреждениях АС.

**Ключевые слова:** разрывы ахиллова сухожилия, пластика по Чернавскому, комбинация методов пластики.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Айрапетов Г.А., e-mail: airapetovga@yandex.ru

**Для цитирования.** Айрапетов Г.А., Сулейманянц Д.К., Такиев А.Т., Дмитров И.А., Данильянц А.А., Загородний Н.В. Наш опыт хирургического лечения пациентов с застарелыми разрывами ахиллова сухожилия. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):114–120. doi: 10.18699/SSMJ20260311

## Our experience in surgical treatment of patients with old ruptures of the Achilles tendon

G.A. Airapetov<sup>1,2</sup>, D.K. Suleymanants<sup>1</sup>, A.T. Takiev<sup>2</sup>, I.A. Dmitrov<sup>2</sup>, A.A. Daniliyants<sup>1</sup>, N.V. Zagorodniy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba  
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow Healthcare  
Department  
119415, Moscow, Lobachevskogo st., 42

### Abstract

Chronic Achilles tendon ruptures (CATR) remain a pressing issue in traumatology and orthopedics. The increasing incidence is associated with rising sports activity, population aging, and a higher frequency of injuries among middle-aged and elderly individuals. Delayed diagnosis of CATR remains a common cause of unsatisfactory outcomes. Despite the significance of this pathology, there is still a lack of large-scale studies dedicated to CATR. The absence of unified diagnostic and treatment protocols complicates clinical decision-making and reduces the medical care quality. Aim of the study was to evaluate the efficacy of a combined approach using modified Chernavsky's repair and flexor hallucis longus tendon transfer in the treatment of CATR with extensive defects (>5 cm). **Material and methods.** A retrospective clinical study included 15 patients with CATR and Achilles tendon (AT) defects exceeding 5 cm. The treatment consisted of a combination of modified Chernavsky's repair and flexor hallucis longus tendon transfer. **Results.** All patients were comparable in anthropometric data. The pathology was more prevalent in men (11 males, 4 females). The age of CATR patients was  $42.3 \pm 6.8$  years (arithmetic mean  $\pm$  standard deviation), an average time from injury to surgery –  $1.6 \pm 1.2$  months. The tendon defect length was  $5.2 \pm 3.7$  cm, necessitating reconstructive intervention. The surgery duration was  $78 \pm 10.4$  min. Postoperatively, a significant reduction in load-induced pain according to visual analogue scale (from  $7.6 \pm 1.2$  to  $1.4 \pm 0.5$ ,  $p < 0.001$ ) and restoration of ankle motion ( $45.8 \pm 5.3^\circ$ ) were observed. Functional outcomes according to American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) scale, Achilles Tendon Total Rupture Score (ATRS), Victorian Institute of Sport Assessment– Achilles (VISA-A) methodology were  $89.4 \pm 4.6$ ,  $87.2 \pm 5.1$ ,  $90.6 \pm 3.9$  scores, respectively. Calf muscle strength recovered to  $4.1 \pm 0.5$  points, and mobility/strength of the operated limb reached  $92.5 \pm 4.2$  % of the unaffected side. Complications occurred in 1 patient (6.7 %). The hospitalization duration was  $4.2 \pm 1.5$  days. **Conclusions.** The proposed technique demonstrated high efficacy in surgical treatment of AT ruptures with defects more than 5 cm, as evidenced by significant functional improvement and pain reduction. Thus, this method ensures reliable anatomical and functional outcomes and is recommended for clinical use in AT injuries.

**Key words:** Achilles tendon rupture, Chernavsky's repair, combined reconstruction surgical techniques.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Airapetov G.A., e-mail: airapetovga@yandex.ru

**Citation.** Airapetov G.A., Suleymanants D.K., Takiev A.T., Dmitrov I.A., Daniliyants A.A., Zagorodniy N.V. Our experience in surgical treatment of patients with old ruptures of the Achilles tendon. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):114–120. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260311

### Введение

Разрывы ахиллова сухожилия (РАС) – одна из наиболее частых травм нижней конечности, особенно у лиц, ведущих активный образ жизни. При несвоевременной диагностике или неадекватном лечении формируется застарелый РАС (ЗРАС), характеризующийся значительными морфологическими и функциональными изменениями, затрудняющими восстановление. Наиболее частым местом повреждения АС является его средняя

зона (2–6 см выше места прикрепления к пяточной кости) [1], наиболее уязвима из-за минимального кровоснабжения, высокой нагрузки и склонности к дегенеративным изменениям. Понимание этих особенностей помогает разрабатывать меры профилактики и улучшать методы лечения РАС [2].

ЗРАС во многом обусловлена анатомо-физиологическими особенностями кровоснабжения данной области. Как показано в исследовании А.С. Masquelet и соавт., АС характеризуется

крайне ограниченным кровоснабжением. Гистологическая оценка сосудистой плотности подтверждает наличие «гиповаскулярной» зоны, что делает данную область особенно склонной к дегенеративным изменениям и плохо поддающейся заживлению при травме [3]. ЗРАС приводит к выраженной атрофии икроножной мышцы, укорочению оставшейся части сухожилия и замещению разорванных волокон рубцовой тканью, что сопровождается увеличением длины АС и неспособностью его к полноценному функционированию. В результате пациенты испытывают болевой синдром при нагрузке, значительное ограничение подвижности, снижение силы подошвенного сгибания и нарушение биомеханики ходьбы, что существенно ухудшает качество жизни. [4].

Лечение ЗРАС остается сложной клинической задачей. Основные трудности связаны с невозможностью первичного сшивания концов сухожилия из-за их значительного расхождения, дегенеративных изменений и рубцовой трансформации тканей. В таких случаях требуется применение сложных реконструктивных методик с использованием аутотрансплантатов или алломатериалов [5]. В данном исследовании представлены обоснование, техника выполнения и клинические результаты комбинированного метода лечения ЗРАС с использованием модифицированной пластики по Чернавскому и транспозиции сухожилия длинного сгибателя большого пальца (*flexor hallucis longus*, FHL). Цель исследования – оценить эффективность применения комбинации модифицированной пластики по Чернавскому и транспозиции сухожилия длинного сгибателя большого пальца при лечении пациентов с ЗРАС с протяженными дефектами.

## **Материал и методы**

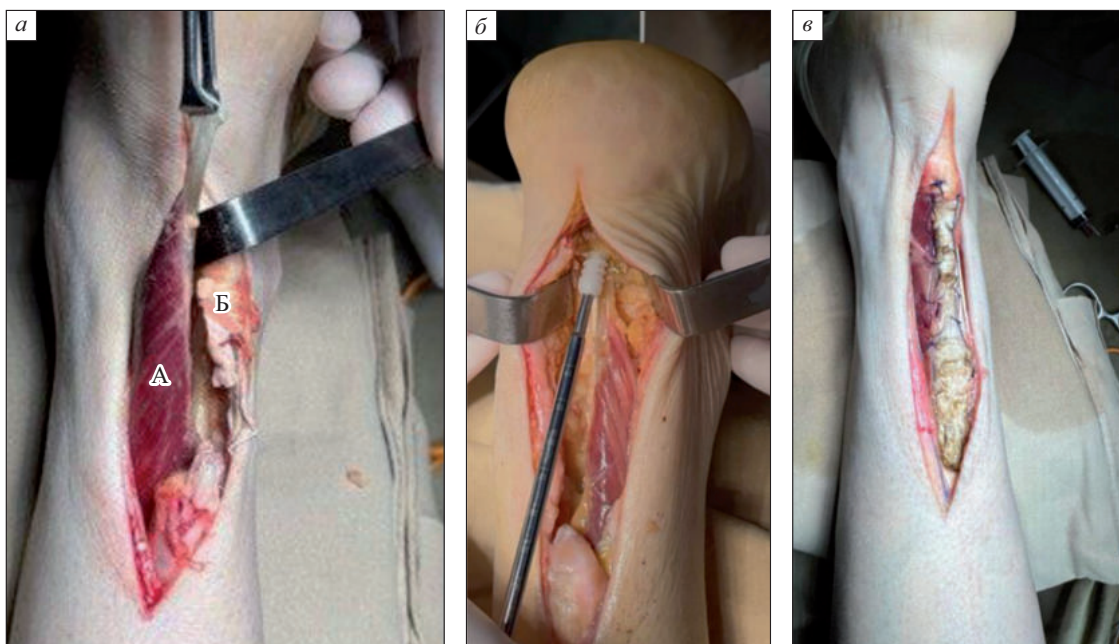
Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой», протокол № 253 от 23 ноября 2025 г. От всех пациентов получено письменное согласие на публикацию медицинских данных.

Ретроспективное исследование проведено на базе кафедры травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы в отделении ортопедии Городской клинической больницы № 31 им. академика Г.М. Савельевой (г. Москва) за период с 2024 по 2025 г. В исследование включены 15 пациентов (11 мужчин и 4 женщины, возраст  $42,3 \pm 6,8$  года)

с подтвержденным диагнозом ЗРАС и дефектом АС более 5 см. Для диагностики ЗРАС использовали анамнестический (указание в анамнезе о возникновении травмы АС сроком более 4 недель) и клинический метод исследования (положительный тест Томпсона (сжатие икроножной мышцы) – отсутствие подошвенного сгибания (при полном разрыве), тест Мэйтелса (пассивное тыльное сгибание стопы лежа на животе) – отсутствие физиологического подошвенного сгибания, тест Куслика (невозможность оторвать пятку и подняться на передний отдел стопы «на носок»). Для подтверждения диагноза и определения протяженности дефекта АС использовали МРТ. Критерием для включения пациентов в исследование являлась протяженность дефекта более 5 см.

Для оценки функции АС до и после операции через 6 месяцев, болевого синдрома, а также эффективности лечения применяли шкалу американского общества ортопедии стопы и голеностопного сустава (American Orthopaedic Foot & Ankle Society, AOFAS; 0–100 баллов), шкалу оценки ПАС (Achilles Tendon Total Rupture Score, ATRS; 0–100 баллов), методологию Викторианского института спорта (Victorian Institute of Sport Assessment – Achilles, VISA-A; оценка боли и функции при патологиях АС, 0–100 баллов), визуальную аналоговую шкалу боли при нагрузке (оценка болевого синдрома, 0–10 баллов). Дополнительно оценивали объем движений в голеностопном суставе, мышечную силу (0–5 баллов), относительное восстановление функции по сравнению с контралатеральной конечностью, частоту осложнений, продолжительность госпитализации.

Всем пациентам выполнена комбинированная реконструктивная операция с использованием модифицированной пластики по Чернавскому в сочетании с транспозицией сухожилия FHL. При выполнении операции мы применяли заднемедиальный доступ к АС, послойно рассекая мягкие ткани, включая паратенон. После этого проводили ревизию АС, визуализировали жизнеспособные ткани, дифференцируя и отсекая рубец, и измеряли размер дефекта с помощью линейки. Далее оценивали состояние камбаловидной мышцы и FHL, выполняли мобилизацию FHL и отсечение сухожилия максимально дистально, насколько это позволяет данный доступ (рисунок, а). Конец сухожилия FHL прошивали не рассасывающимся шовным материалом. Через дистальную культю АС в пяточную кость проводили спицу, по которой рассверливали канал необходимого диаметра, соответствующего толщине сухожилия FHL. Далее через пяточную кость проводили нити и погружали сухожилие FHL в подготовленный канал



*Транспозиция FHL: а – мобилизация сухожилия FHL (А), поврежденное АС, дистальный и проксимальный концы (Б); б – фиксация анкером погруженного сухожилия FHL; в – интраоперационная картина состояния АС после использования комбинированной методики*

*Surgical technique of FHL transfer : а – intraoperative isolation and mobilization of flexor hallucis longus tendon (A), prepared ruptured Achilles tendon showing proximal and distal ends (B); б – fixation of the embedded FHL tendon with an anchor; в – intraoperative findings following combined surgical repair of Achilles tendon*

по направляющей спице. Концы нитей выводили вдоль краев пяточной кости и натягивали до достижения сгибания стопы в 90° с последующей фиксацией анкером по метиоловому проводнику (рисунок, б). Выполнение техники таким образом не приводило к осложнениям и травматизации анатомических структур. После этого из проксимальной культы выкраивали сухожильный лоскут, составляющий 1/3 от толщины всего АС (длина лоскута определялась размером дефекта), прошивали, разворачивали и укладывали вдоль дефекта, сшивая с дистальной культей сухожилия. Также дополнительно армировали его нитями вместе с мышечной частью FHL (рисунок, в).

Далее оценивали подвижность стопы и прочность трансплантата, сокращая икроножную мышцу, ушивали паратенон, подкожно-жировую клетчатку и кожу, накладывали асептическую повязку и гипсовую иммобилизацию по тыльной поверхности в эквинусном положении стопы. Анатомическая длина FHL при мобилизации через задний доступ обеспечивала достаточный запас трансплантата для фиксации в пяточной кости. Дополнительный медиальный доступ не требовался, поскольку точка пересечения FHL из данного доступа позволяла получить трансплан-

тат адекватной длины без избыточного натяжения и без нарушения его васкуляризации.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 25. Результаты качественных показателей представлены в абсолютных числах ( $n$ ) с расчетом долей (%). Нормально распределенные количественные показатели описывались средними и стандартными отклонениями ( $M \pm SD$ ). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимали равным 0,05.

## Результаты

Индекс массы тела пациентов составлял  $26,1 \pm 3,2$  кг/м<sup>2</sup>, длительность заболевания до операции –  $1,6 \pm 1,2$  мес., длина дефекта сухожилия по МРТ –  $5,2 \pm 3,7$  см. Все оцениваемые функциональные и клинические показатели пациентов через 6 мес. после оперативного лечения статистически значимо улучшились (таблица). Частота осложнений составила 6,7 % (один пациент), а средняя длительность госпитализации –  $4,2 \pm 1,5$  дня, что подтверждает безопасность и эффективность примененной хирургической методики.

*Клинические и функциональные показатели до и после операции  
Clinical and functional parameters before and after surgery*

Показатель	До операции	Через два месяца после операции	<i>p</i>
Боль при нагрузке (VAS, баллы)	7,6 ± 1,2	1,4 ± 0,5	< 0,001
Функция стопы и лодыжки (AOFAS, баллы)	48,2 ± 6,7	89,4 ± 4,6	< 0,001
ATRS, баллы	43,5 ± 7,3	87,2 ± 5,1	< 0,001
Тендинопатия АС (VISA-A, баллы)	41,8 ± 6,9	90,6 ± 3,9	< 0,001
Объем движений в голеностопе, град.	26,4 ± 5,9	45,8 ± 5,3	< 0,001
Сила икроножной мышцы, баллы	2,3 ± 0,7	4,1 ± 0,5	< 0,001
Функция оперированной конечности, %	58,3 ± 7,2	92,5 ± 4,2	< 0,001

### Обсуждение

ЗРАС представляют собой серьезную клиническую проблему, особенно у пациентов с поздним обращением, выраженную атрофией тканей и значительным дефектом сухожилия. В таких случаях прямая реконструкция зачастую невозможна, и требуется применение дополнительных методик для восстановления функции голеностопного сустава [6]. В данной работе нами применен комбинированный подход: модифицированная пластика по Чернавскому, дополненная транспозицией FHL, что позволило добиться удовлетворительных функциональных и анатомических результатов.

Изначально пластика разработана В.А. Чернавским для устранения больших дефектов АС. Ее модификация в виде выкраивания лоскута не во всю толщу, направленная на лучшую адаптацию с учетом ухудшенного состояния окружающих тканей и выраженного рубцового процесса, доказала свою эффективность в нашей выборке. Использование аутоклет пациента, в частности FHL, позволяет восстановить не только анатомическую непрерывность, но и функциональную мощь ахиллова комплекса [7]. Применение транспозиции FHL как дополнение к пластике оправдано с биомеханической и функциональной точек зрения. FHL по своему направлению и функции наиболее близок к АС, и его перенос способствует компенсации силы подошвенного сгибания, особенно в случаях, когда нативные структуры сухожилия утратили свою состоятельность [8, 9]. Ряд авторов [10–13] также указывают на высокую эффективность FHL-транспозиции при застарелых разрывах и низкую клиническую

значимость потери функции сгибания большого пальца.

Транспозиция сухожилия FHL эффективно устраняет дефект, обеспечивая восстановление целостности АС и усиление его прочности [14]. Этот метод способствует восстановлению биомеханики голеностопного сустава и улучшению функциональных результатов. Модифицированная пластика по Чернавскому, при которой формируется сухожильный лоскут не во всю толщу АС, а только из его 1/3, позволяет укрепить ауто-трансплантат и включить в работу икроножный комплекс [15]. Модифицированная и комбинированная методика позволяет одновременно компенсировать ЗРАС, восстановить прочность АС и улучшить функцию голеностопного сустава, обеспечивая пациенту возможность вернуться к активной жизни [16]. Важным преимуществом такого подхода являются сохранение естественной биомеханики стопы и высокая надежность реконструкции. К основным преимуществам данной методики относятся [17, 18]: усиление прочности конструкции (FHL работает как дополнительная поддержка и улучшает устойчивость к растяжению); сохранение большей части камбаловидной мышцы (позволяет избежать избыточного ослабления мышечно-сухожильного комплекса, а также при неполном выкраивании лоскута не происходит формирование рубцовой ткани, что приводит к более анатомичному сращению); улучшенная васкуляризация (обе техники используют васкуляризованные трансплантаты, что ускоряет заживление); функциональное восстановление (FHL частично компенсирует потерянную силу подошвенного сгибания); оптимизация нагрузки у спортсменов (снижает риск повторных повреждений, особенно при интен-

сивных нагрузках и полноценно восстанавливает силу и объем движения АС).

В нашей практике отмечены высокая степень приживления трансплантата и отсутствие выраженных осложнений, таких как повторный разрыв, инфекция или значимая контрактура. Большинство пациентов вернулись к прежнему уровню активности в сроки до 6 месяцев, что сопоставимо с результатами аналогичных методик, описанных в литературе. Также важно отметить, что комбинированный подход позволяет индивидуализировать лечение. В случаях, когда дефект превышает 5 см и имеются выраженные дегенеративные изменения, применение только одной методики может быть недостаточным. Включение FHL в реконструкцию делает фиксацию более надежной и ускоряет реабилитацию.

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность комбинированного метода, полученные результаты подтверждают преимущества данного подхода как с анатомической, так и с функциональной точки зрения. Ограничением данного исследования являются небольшая выборка ( $n = 15$ ) и отсутствие длительного наблюдения.

## Заключение

Проведенный ретроспективный анализ показал, что предложенный нами комбинированный метод восстановления ЗРАС с использованием модифицированной пластики по Чернавскому и транспозицией FHL является эффективным и клинически оправданным подходом. Внесенная модификация позволила уменьшить травматичность вмешательства, сохранить естественные биомеханические связи и улучшить трофику реконструируемых тканей. Сохранение анатомии и физиологии векторов натяжения сухожильных структур обеспечивает более быструю реабилитацию и функциональное восстановление, что особенно важно у пациентов с длительным сроком от момента травмы. Транспозиция FHL способствует надежной фиксации при больших дефектах, а также восстанавливает тыльное сгибание при выраженной дегенерации АС.

Модифицированная пластика по Чернавскому, основанная на частичном (неполном) выкраивании сухожильного лоскута с сохранением его анатомического прикрепления, демонстрирует высокую эффективность при ЗРАС, снижая инвазивность операции и улучшая интеграцию тканей. Дополнение методики транспозицией FHL позволяет обеспечить прочность реконструкции и компенсировать потерю функции АС при обширных дефектах, особенно у пациентов с выраженной

атрофией тканей и рубцовыми изменениями, дает стабильные клинические и функциональные результаты, сокращает сроки восстановления и снижает частоту послеоперационных осложнений. Полученные данные подтверждают перспективность использования модифицированной анатомически ориентированной техники, особенно в условиях ограниченных возможностей прямого восстановления АС.

## Список литературы / References

1. Adukia V., Akram N., Kamel S.A., Gulati A., Davies M.B., Mangwani J. Surgical treatment of chronic Achilles tendon rupture: An anatomical consideration of various autograft options. *J. Orthop.* 2023;44:107–112. doi: 10.1016/j.jor.2023.09.003
2. Maffulli N., Leadbetter W.B. Free gracilis tendon graft in neglected tears of the Achilles tendon. *Clin. J. Sport. Med.* 2005;15(2):56–61. doi: 10.1097/01.jsm.0000152714.05097.ef
3. Masquelet A.C., Romana M.C., Wolf G. Skin island flaps supplied by the vascular axis of the sensitive superficial nerves: anatomic study and clinical experience in the leg. *Plast. Reconstr. Surg.* 1992;89(6):1115–1121. doi: 10.1097/00006534-199206000-00018
4. Xue H., Xiao F., Li R., Wu G., Zhu Z., Zhang C., Li M. Transversal calcaneal anchored Achilles tendon reconstruction with free semitendinosus tendon autograft for acute rupture of Achilles tendon: clinical evaluation. *Sci. Rep.* 2024;14(1):17815. doi: 10.1038/s41598-024-68582-6
5. Dams O.C., van den Akker-Scheek I., Dirckx R.L., Wendt K.W., Zwerver J., Reininga I.H.F. Surveying the management of Achilles tendon ruptures in the Netherlands: lack of consensus and need for treatment guidelines. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2019;27(9):2754–2764. doi: 10.1007/s00167-018-5049-5
6. Zhang X., Deng L., Xiao S., Fu W. Effects of a 12-week gait retraining program on the Achilles tendon adaptation of habitually shod runners. *Scand. J. Med. Sci Sports.* 2024;34(1):e14516. doi: 10.1111/sms.14516
7. Buda R., Castagnini F., Pagliuzzi G., Giannini S. Treatment algorithm for chronic achilles tendon lesions: Review of the literature and proposal of a new classification. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2017;107(2):144–149. doi: 10.7547/15-099
8. Rider C.M., Hansen O.B., Drakos M.C. Hamstring autograft applications for treatment of achilles tendon pathology. *Foot Ankle Orthop.* 2021;6(1):2473011421993458. doi: 10.1177/2473011421993458
9. Середы А.П. Застарелые разрывы ахиллова сухожилия в – как их лечить и возможно ли спонтанное сращение? Результаты укорачивающей тенопластики. *Травматол. и ортопедия России.*

2018;24(2):59–69. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-59-69

Sereda A.P. Chronic Achilles tendon ruptures: how to treat them and is spontaneous healing possible? Results of shortening tenoplasty. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018;24(2):59–69. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-59-69

10. Maffulli N., Via A.G., Oliva F. Chronic Achilles tendon rupture. *Open Orthop. J.* 2017;11:660–669. doi: 10.2174/1874325001711010660

11. Polidoro F., Rea R., Fascione F., Salini V., Belluati A. Neglected complete bilateral achilles tendon rupture. clinical case presentation, treatment and follow-up. *Acta Biomed.* 2020;91(4-S):179–182. doi: 10.23750/abm.v91i4-S.9518

12. Deng L., Zhang X., Xiao S., Yang Y., Li L., Fu W. Changes in the plantar flexion torque of the ankle and in the morphological characteristics and mechanical properties of the Achilles tendon after 12-week gait retraining. *Life (Basel)*. 2020;10(9):159. doi: 10.3390/life10090159

13. Магнитская Н.Е., Логвинов А.Н., Рязанцев М.С., Андреев П.С., Васильев И.А., Бессонов Д.А., Ильин Д.О., Фролов А.В., Королев А.В. Отдаленные результаты и осложнения хирургического лечения пациентов с разрывами ахиллова сухожилия. *Гений ортопедии*. 2024;30(1):28–37. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-28-37

Magnitskaya N.E., Logvinov A.N., Ryazantsev M.S., Andreev P.S., Vasilyev I.A., Bessonov D.A., Ilyin D.O., Frolov A.V., Korolev A.V. Long-term results

and complications of surgical treatment of patients with Achilles tendon ruptures. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics*. 2024;30(1):28–37. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-28-37

14. Azam M.T., Butler J.J., Weiss M.B., Ubulus H.A., Kirschner N., Mercer N.P., Kennedy J.G. Surgical management of chronic Achilles tendon ruptures: A systematic review and proposed treatment algorithm. *Foot Ankle Orthop.* 2023;8(4):24730114231200491. doi: 10.1177/24730114231200491

15. Feng S.M., Maffulli N., Oliva F., Saxena A., Hao Y.F., Hua Y.H., Xu H.L., Tao X., Xu W., Migliorini F., Ma C. Surgical management of chronic Achilles tendon rupture: evidence-based guidelines. *J. Orthop. Surg. Res.* 2024;19(1):132. doi: 10.1186/s13018-024-04559-5

16. Haroun H.K., Abd Elrahman A.A., Morsi A. synthetic graft augmentation is safe and effective for the repair of acute Achilles tendon rupture in patients with preexisting tendinopathy. *Arthrosc. Sports Med. Rehabil.* 2022;4(6):e2079–e2087. doi: 10.1016/j.asmr.2022.10.001

17. Lin Y.J., Duan X.J., Yang L. V-Y tendon plasty for reconstruction of chronic achilles tendon rupture: A medium-term and long-term follow-up. *Orthop Surg.* 2019;11(1):109–116. doi: 10.1111/os.12429

18. Maffulli N., Spiezia F., Pintore E., Longo U.G., Testa V., Capasso G., Denaro V. Peroneus brevis tendon transfer for reconstruction of chronic tears of the Achilles tendon: a long-term follow-up study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2012;94(10):901–905. doi: 10.2106/JBJS.K.00200

#### Сведения об авторах:

**Айрапетов Георгий Александрович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7507-7772,

e-mail: airapetovga@yandex.ru

**Сулейманянц Дмитрий Кароевич**, ORCID: 0009-0004-1443-2231, e-mail: yolo.187@mail.ru

**Такиев Алексей Тодорович**, к.м.н., e-mail: takiev@mail.ru

**Дмитров Иван Александрович**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7051-0848, e-mail: dr.dmitrov@gmail.com

**Данильянц Армен Альбертович**, ORCID: 0000-0001-6692-0975, e-mail: armenmts@mail.ru

**Загородний Николай Васильевич**, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6736-9772,

e-mail: zagorodny51@mail.ru

#### Information about the authors:

**Georgy A. Airapetov**, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0001-7507-7772,

e-mail: airapetovga@yandex.ru

**Dmitry K. Suleymanyants**, ORCID: 0009-0004-1443-2231, e-mail: yolo.187@mail.ru

**Aleksey T. Takiev**, candidate of medical sciences, e-mail: takiev@mail.ru

**Ivan A. Dmitrov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7051-0848, e-mail: dr.dmitrov@gmail.com

**Armen A. Danilyants**, ORCID: 0000-0001-6692-0975, e-mail: armenmts@mail.ru

**Nikolai V. Zagorodnyy**, doctor of medical science, professor, academician of the RAS,

ORCID: 0000-0002-6736-9772, e-mail: zagorodny51@mail.ru

Поступила в редакцию 06.08.2025

После доработки 09.12.2025

Принята к публикации 17.03.2026

Received 06.08.2025

Revision received 09.12.2025

Accepted 17.03.2026

## Соотношение фаз вдоха и выдоха на старте искусственной вентиляции легких у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью

А.Н. Шмаков<sup>1,2</sup>, К.В. Бударова<sup>1,3</sup>, В.Н. Кохно<sup>1</sup>, Н.Л. Елизарьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
63009, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>2</sup> Государственная Новосибирская областная клиническая больница  
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

<sup>3</sup> Клиническая больница «РЖД-Медицина»  
630003, г. Новосибирск, Владимировский спуск, 2а

### Резюме

Рекомендуемое время вдоха для новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), составляет от 0,25 до 0,35 с. При частоте дыхательных попыток 40–60 мин<sup>-1</sup> отношение времени вдоха к выдоху (Ti:Te) составляет в среднем 1:3. Короткий вдох, предполагающий высокую скорость потока инспираторного газа, создает риск коллабирования стенок бронхов, что ухудшает оксигенацию. Относительно длинный выдох обеспечивает гипервентиляцию, которой способствует и высокая величина фракции кислорода. Цель исследования – оценка эффективности увеличенного времени вдоха у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью на этапе инициации респираторной поддержки. **Материал и методы.** В ретроспективное когортное исследование вошло 2414 новорожденных, распределенных по четырем группам, которые различались по стартовой величине Ti:Te аппаратной ИВЛ и фракции кислорода в инспираторном газе. В группе I ( $n = 278$ ) стартовое отношение Ti:Te составило 1:1 с последующим изменением до 1:1,5 к началу вторых суток, вдыхаемая фракция кислорода ( $FiO_2$ ) 0,4; во II ( $n = 951$ ), III ( $n = 1082$ ) и IV ( $n = 103$ ) группах  $FiO_2$  равнялось 0,4, 0,6 и 0,8 соответственно, отношение Ti:Te определялось временем вдоха 0,3 с и частотой дыхания. **Результаты и их обсуждение.** В I группе использование Ti:Te 1:1 позволяло поддерживать положительное давление конца выдоха (PEEP) и  $FiO_2$  на минимально достаточном уровне, обеспечивая к третьим суткам проведения ИВЛ увеличение соотношения  $SpO_2/FiO_2$  со 110 [97; 140] (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]) до 303 [300; 345] ( $p = 0,001$ ) и коэффициента экстракции кислорода с 0,16 [0,07; 0,2] до 0,23 [0,21; 0,26] ( $p = 0,000$ ). В I–III группах количество вентилятор-ассоциированных легочных повреждений (VILI) было сопоставимо. В IV группе чаще регистрировали интерстициальную эмфизему ( $p = 0,001$ ), пневмомедиастинум ( $p = 0,000$ ), пневмоторакс ( $p = 0,044$ ) и ателектазы ( $p = 0,000$ ) с дальнейшим формированием бронхолегочной дисплазии ( $p = 0,026$ ). **Заключение.** При заболеваниях, характеризующихся гипоксемической дыхательной недостаточностью, при инициализации ИВЛ целесообразно поддерживать соотношение Ti:Te 1:1 с переходом на основное соотношение 1:1,5 после нормализации  $SpO_2/FiO_2$ . Поддержание Ti:Te 1:1 в первые часы ИВЛ можно рассматривать как вариант «мягкого рекрутмента» легких. Использование максимально допустимых дыхательных объемов на вдохе, высокого уровня  $FiO_2$  и PEEP ассоциировано с увеличением частоты VILI.

**Ключевые слова:** новорожденные, искусственная вентиляция легких, время вдоха, время выдоха, оксигенация, вентиляция, вентилятор-ассоциированные легочные повреждения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Бударова К.В., e-mail: bcv@yandex.ru

**Для цитирования.** Шмаков А.Н., Бударова К.В., Кохно В.Н., Елизарьева Н.Л. Соотношение фаз вдоха и выдоха на старте искусственной вентиляции легких у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):122–130. doi: 10.18699/SSMJ20260312

# The ratio of inspiration and expiration phases at the start of artificial ventilation of the lungs in newborns with hypoxemic respiratory failure

A.N. Shmakov<sup>1,2</sup>, K.V. Budarova<sup>1,3</sup>, V.N. Kokhno<sup>1</sup>, N. L. Elizar'eva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>2</sup> State Novosibirsk Regional Clinical Hospital  
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

<sup>3</sup> Clinical Hospital «RZD-Medicine» Novosibirsk  
630003, Novosibirsk, Vladimirovsky ramp, 2a

## Abstract

The recommended inhalation time for artificially respiration newborns is 0,25 to 0,35 second. With a respiratory rate of 40-60 min<sup>-1</sup>, the inhalation to exhalation time (Ti:Te) ratio is average 1:3. A short inhalation, which implies a high inhalatory gas flow rate, creates a risk of bronchial wall collapse, which worsens oxygenation. A relatively long exhalation ensures hyperventilation, which is also facilitated by a high oxygen fraction. Purpose of the study is to evaluate the effectiveness of increased inhalation time in newborns with hypoxemic respiratory failure at the stage of respiratory support initiation. **Material and methods.** The retrospective observational cohort study included 2414 newborns distributed into 4 groups differing in the starting ratios of "inhalation time: exhalation time" of artificial respiration and concentration of oxygen in the inspiratory gas. In group I ( $n = 278$ ), the initial Ti:Te ratio was 1:1, subsequently changing to 1:1.5 by the beginning of day 2, the inhaled oxygen fraction (FiO<sub>2</sub>) was 0.4; in groups II ( $n = 951$ ), III ( $n = 1082$ ), and IV ( $n = 103$ ), FiO<sub>2</sub> was 0.4, 0.6, and 0.8, respectively, the Ti:Te ratio was determined by the inhalation time of 0.3 s and the respiratory rate. **Results and discussion.** In group I, the use of Ti:Te 1:1 made it possible to maintain positive exhaust end pressure (PEEP) and FiO<sub>2</sub> at a minimally sufficient level, ensuring by the 3<sup>rd</sup> day of artificial respiration an increase in SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio from 110 [97; 140] to 303 [300; 345] ( $p = 0,001$ ) and the oxygen extraction coefficient from 0,16 [0,07; 0,2] to 0,23 [0,21; 0,26] ( $p = 0,000$ ). In I-III groups, the number of ventilator-associated lung injuries (VILI) was comparable. In IV group, interstitial emphysema ( $p = 0,001$ ), pneumomediastinum ( $p = 0,000$ ), pneumothorax ( $p = 0,044$ ), atelectasis ( $p = 0,000$ ), with subsequent formation of bronchopulmonary dysplasia ( $p = 0,026$ ) were more frequently recorded. **Conclusions.** In diseases characterized by hypoxemic respiratory failure, it is advisable to maintain a Ti:Te ratio of 1:1 when initializing artificial respiration, with a transition to the basic ratio of 1:1,5 after normalization of SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Maintaining Ti:Te 1:1 in the first hours of artificial respiration can be considered as a variant of "soft recruitment" of the lungs. The use of maximum permissible tidal volumes on inhalation, high FiO<sub>2</sub> and PEEP levels is associated with an increase in the frequency of VILI.

**Key words:** newborn, artificial respiration, inhalation time, exhalation time, oxygenation, ventilation, ventilator-induced lung injury.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Budarova K.V., e-mail: bcv@yandex.ru

**Citation.** Shmakov A.N., Budarova K.V., Kokhno V.N., Elizar'eva N.L. The ratio of inspiration and expiration phases at the start of artificial ventilation of the lungs in newborns with hypoxemic respiratory failure. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):122–130 [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260312

## Введение

У новорожденных в стрессовых ситуациях универсально поражаются три системы: центральная нервная, миокард (и система гемодинамики в широком смысле), система внешнего дыхания [1, 2]. В периоде первичной адаптации

к автономному существованию основные изменения касаются малого круга кровообращения и легких: повышенное легочное сосудистое сопротивление поддерживает прекапиллярную гипертензию в системе легочной артерии; часть альвеол не расправлена и перфузия выше вентиляции (соотношение вентиляции и перфузии V:Q <0,8,

создающее дополнительное «функциональное мертвое пространство») [3–5]; сердечные камеры большого круга имеют недостаточную емкость и растяжимость для эвакуации крови из легочных вен, поддерживая посткапиллярную легочную гипертензию; количество внесосудистой легочной воды до 7–14 суток внеутробной жизни повышено за счет неполной элиминации фетальной легочной жидкости в сочетании с легочной гипертензией [6, 7]; в бронхах до 18 порядка делений сохраняется достаточно высокая скорость потока, увеличивающая турбулентность как инспираторного, так и экспираторного потока дыхательного газа, т.е. работу дыхательной мускулатуры [4, 7, 8]. Все перечисленное выражается в стойкой симпатотонии, тахипноэ и тахикардии, лабильности кислотно-основного состояния плазмы и напряжения газов крови как основных регуляторов сосудистого тонуса.

Классическое положение физиологии – хеморецепторная регуляция дыхания направлена на поддержание нормальных значений парциального давления кислорода (80–100 мм рт. ст.) и  $\text{CO}_2$  (36–42 мм рт. ст.) в артериальной крови, pH артериальной крови (7,35–7,45) [4, 8] – в периоде новорожденности не выполняется [9, 10]. Эти показатели при тяжелых и, тем более, критических состояниях новорожденных корректируются методами интенсивной терапии, основным из которых, несмотря на успехи неинвазивной вентиляции легких и совершенствование методик спонтанного дыхания с положительным давлением к концу выдоха [3, 11, 12], остается искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Ее характерные осложнения (ventilator-induced lung injury, VILI) в виде био-, волюмо- и баротравмы начинают формироваться практически со старта ИВЛ, требующего при интенсивной терапии новорожденных, как правило, «жестких параметров»: большой скорости потока в контуре (flow), высокого пикового давления (PIP), положительного давления конца выдоха (PEEP), отличного от нормального отношения времени вдоха (Ti) и выдоха (Te), высокой концентрации кислорода ( $\text{FiO}_2$ ).

Нивелировать или смягчить проявления VILI можно, применяя маневр открытия («рекрутирования») легких, экспериментально и клинически обоснованный работами Б. Лахмана [13]: изолированное повышение PIP; изолированное повышение PEEP; комбинированное ступенчатое повышение обоих параметров [14–16]. За счет увеличения скорости диффузии кислорода и количества раскрытых альвеол улучшается оксигенация, но создается риск дистелектаза, возрастания объема альвеолярного мертвого пространства, затруднения элиминации  $\text{CO}_2$ . Рекомендуемые

варианты маневра рекрутмента описаны для обычной практики и не учитывают особенностей физиологии новорожденных. Вариантом рекрутмента можно считать режим вентиляции с высвобождением давления в дыхательных путях (airway pressure release ventilation, APRV), но сведения о его эффективности и потенциальных рисках в отношении волюмотравмы у взрослых противоречивы [17]. В работе К.В. Лукашева и соавт. представлены преимущества режима APRV у новорожденного с очень низкой массой тела, ранним неонатальным сепсисом [5].

Предотвратить спадение альвеол и увеличить трансмембранную диффузию кислорода можно без повышения дыхательного объема (Vt), PIP и PEEP – достаточно удлинить фазу вдоха, т.е. увеличить время контакта инспираторного газа с альвеолокапиллярной мембраной, это не приводит к росту трансмембранного давления и не уменьшает перфузионное давление в капиллярах. Такой прием повышает  $\text{PaO}_2$ , не влияет на диффузию  $\text{CO}_2$ , но увеличивает среднее внутригрудное давление, создавая риск снижения венозного возврата [4, 5, 8, 18]. Большинство исследователей на старте ИВЛ у новорожденных обращают внимание на продолжительность фазы вдоха (от 0,25 до 0,35 с) [5, 9, 18–20], что, в зависимости от частоты вдохов, дает соотношение Ti:Te от 1:2,5 до 1:6. Для мобилизации не полностью расправленных альвеол используется повышение PEEP, но величина Ti:Te не оценивается и в ходе лечения, как правило, не регулируется.

Физиологическое соотношение Ti:Te для взрослых составляет 1:1,5 [18]. Если условно принять эту величину как справедливую для любого возраста, можно предположить, что при заболеваниях, снижающих площадь газообменной мембраны у новорожденных (недоношенность, ателектаз, массивная аспирация, острый респираторный дистресс-синдром, пневмония), повышение величины Ti:Te до 1:1–1,1:1 на старте ИВЛ и возврат к Ti:Te 1:1,5 после «открытия легких» позволит эффективно использовать сниженные дыхательные объемы и препятствовать экспираторному спадению альвеол без повышения PEEP больше физиологических значений 3–5 мбар и существенного увеличения среднего давления в дыхательных путях [4, 21]. Это предположение является рабочей гипотезой, обоснованию которой и посвящена данная работа. Цель исследования – оценка эффективности увеличенного времени вдоха у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью на этапе инициации респираторной поддержки.

## Материал и методы

Ретроспективное обсервационное когортное исследование выполнено на базе отдела экстренной консультативной помощи и медицинской эвакуации государственной Новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ) в период с 2007 по 2021 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 1 от 09.03.2021). За это время из общего количества взятых на учет новорожденных (6407 человек) на ИВЛ с момента от 0 до 10 минут после рождения находились 5254 пациентов. В дальнейшую разработку включены дети с врожденной пневмонией, подтвержденной рентгенографически и томографически, не включены пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом, внелегочными заболеваниями: перинатальными поражениями головного мозга и врожденными пороками сердца (3750 человек). Исключены из разработки новорожденные с массой при рождении менее 1250 г (617 человек), оперированные пациенты на продленной ИВЛ без поражения легких (365 человек), дети с неоперабельными пороками развития с абсолютно неблагоприятным прогнозом (303 человека), умершие ранее трех суток внеутробной жизни (51 человек). Таким образом, в разработку включено 2414 новорожденных.

Показания для начала ИВЛ: клиническая картина гипоксии, необходимость  $\text{FiO}_2 \geq 0,4$  для достижения сатурации гемоглобина в пульсирующем кровотоке ( $\text{SpO}_2$ )  $\geq 90\%$ , отношение  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 245$ , индекс экстракции кислорода ( $\text{O}_2\text{ER}$ )  $< 0,2$ , или  $> 0,4$  [22]. Из генеральной совокупности сформировали четыре группы, отличающиеся по стартовым соотношениям Тi:Те аппаратной ИВЛ, а также по стартовой величине  $\text{FiO}_2$  (табл. 1): I – 278 пациентов, соотношение Тi:Те 1:1,  $\text{FiO}_2$  0,4 с последующим изменением Тi:Те до 1:1,5 к началу вторых суток ИВЛ; II – 951 пациент, соотношение Тi:Те определялось временем вдоха 0,3

с и частотой дыханий  $\text{FiO}_2$  0,4; группа III – 1082 пациента с  $\text{FiO}_2$  0,6; IV – 103 пациента,  $\text{FiO}_2$  0,8. В этих группах, как и в группе II, соотношение Тi:Те определялось временем вдоха 0,3 с и частотой дыханий. Кроме представленных различий в параметрах ИВЛ, особенностей интенсивной и антибактериальной терапии в группах не было: все дети транспортированы в ГНОКБ в первые сутки жизни, регидратированы в пределах физиологической потребности с учетом гидроионного баланса, при необходимости ограничения энтерального питания получали вспомогательную парентеральную нутритивную поддержку, всем проводилась инотропная поддержка добутамином в начальном темпе 5–10 мкг/кг в минуту, при снижении среднего артериального давления менее 40 мм рт. ст. вазопрессорная поддержка осуществлялась эпинефрином.

Режим анальгоседации поддерживали фentanолом 1–3 мкг/кг в час (разрешение фиксировалось решением врачебной комиссии). Антибактериальные препараты назначали по принципу деэскалации. Для предупреждения постэкстубационного стридора всем вводили гидрокортизон за 6 ч до экстубации [23]. Артериальные сосуды для взятия проб не пунктировали, считая, что повышение агрессивности исследования повысит точность регистрации не более чем на 3 % [8, 22]. Регистрировали показатели кислородного статуса (венозную сатурацию гемоглобина ( $\text{SvO}_2$ ),  $\text{SpO}_2$ , отношение  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{O}_2\text{ER}$ ), кислотно-основного состояния (напряжение углекислого газа в венозной крови ( $\text{PvCO}_2$ ), pH, концентрация актуального бикарбоната (AB), сдвиг буферных оснований (BE).  $\text{O}_2\text{ER}$  определяли по уравнению:  $\text{O}_2\text{ER} = (\text{SpO}_2 - \text{SvO}_2)/\text{SpO}_2$ , учитывая доказанное положение:  $\text{SpO}_2$  на 1–3 % меньше  $\text{SaO}_2$ , если  $\text{SpO}_2$  не ниже 70 % [8, 22, 24–26]. Этапы регистрации данных: 1 – до 10 мин с начала ИВЛ; 2 – через 2 ч ИВЛ; 3 – к исходу 72 ч ИВЛ. Конеч-

Таблица 1. Стартовые параметры ИВЛ в группах

Table 1. Starting parameters of mechanical ventilation in groups

Параметр	I (n = 278)	II (n = 951)	III (n = 1082)	IV (n = 103)
Flow, л/мин	5,0 [4,0; 5,5]	5,0 [4,0; 6,0]	5 [4,0; 6,0]	6,0 [4,0; 7,0]
Vt, мл/кг	4,6 [3,8; 5,7]	5,7 [5,0; 6,0]	5,8* [5,0; 7,0]	7,0* <sup>#,^</sup> [6,5; 7,7]
PIP, мбар	20 [18; 21]	21 [18; 23]	23* <sup>#</sup> [21; 25]	24* <sup>#,^</sup> [22; 27]
PEEP, мбар	4,0 [3,0; 4,0]	5,5* [4,5; 6,0]	6,0* [5,5; 7,0]	7,5* <sup>#</sup> [7,0; 8,0]
Ti, с	0,70 [0,70; 0,6]	0,30* [0,31; 0,27]	0,30* [0,31; 0,29]	0,30* [0,30; 0,31]
Ti:Te	1:1 [1:1,2; 1:1]	1:3,35* [1:3,6; 1:3]	1:3,4* [1:3,8; 1:2,7]	1:3,7* [1:4; 1:3]
Rate, мин <sup>-1</sup>	45 [42; 48]	46 [42; 55]	45 [40; 55]	43 [41; 48]

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы I, # – группы II, ^ – группы III.

ными результатами исследования считали время поддержания  $\text{FiO}_2 \geq 0,4$  для поддержания  $\text{SpO}_2 > 90\%$ , длительность ИВЛ у выживших, 28-дневную летальность, количество случаев ранних VILI и (у выживших) бронхолегочной дисплазии, установленной до 28 суток жизни.

Как видно из табл. 1, в группах не было различий по потоку в контуре, частоте дыхательных циклов. В группе I зарегистрировано самое низкое значение PEEP. В группах III и IV величины PIP и Vt значимо превышали значения в группах I и II, продолжительность вдоха была выше, и соотношение Ti:Te 1:1 фиксировано в группе I, в остальных группах продолжительность вдоха в 2 раза ниже, и Ti:Te выше, чем в группе I.

Статистическая обработка материала результатов выполнена непараметрическими методами ( $\chi^2$  Фридмана, тест Манна – Уитни, для множественных сравнений – критерии Краскела – Уоллиса и Данна). Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Полученные данные в таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]).

## Результаты и их обсуждение

В табл. 2 представлены показатели кислородного статуса. Сатурация венозной крови и  $\text{SpO}_2$  на этапах возрастала во всех группах, но в группах III и IV – более выражено, чем в группе I. В этих же группах индекс экстракции кислорода

к этапу 3 был значимо ниже, чем в группе I, что объясняется перенасыщением кислородом венозной крови вследствие высокой  $\text{FiO}_2$ . Отношение  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  на этапе 1 во всех группах было ниже критической величины (245), и на последующих этапах нарастало: в группе I уже через 2 ч ИВЛ показатель превышал критическое значение, к этапу 3 практически нормализовался; в группах II и III величина  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  нормализовалась только к этапу 3, а в группе IV оставалась на опасно низком уровне из-за высокой  $\text{FiO}_2$ .

Характеристики метаболического и респираторного компонентов регуляции кислотно-основного состояния представлены в табл. 3. Как видно, на исходном этапе статистически значимых различий не было. На последующих этапах исходный (смешанный) ацидоз купировался, но в группах II, III, IV сменился компенсированным респираторным алкалозом. В группе IV на этапе 3 наблюдались гипокапния и повышение венозного pH, величины показателей существенно отличались от значений в группе I. В группе IV к этапу 3 сохранялся самый низкий уровень AB, разница с показателем в группах I, II, III значимая. Показатель BE на этапе 3 показал тенденцию к избытку буферных оснований в группах III и IV, но межгрупповые отличия по величине BE не были статистически значимы.

Проявления VILI представлены в табл. 4. К 72 ч интенсивной терапии (этап 3) количество

Таблица 2. Показатели кислородного статуса в группах на этапах исследования

Table 2. Oxygen status indicators in groups at study stages

Показатель	Группа	Этап		
		1	2	3
$\text{SvO}_2, \%$	I	70 [68; 78]	78,5* [77; 88]	74# [73; 77]
	II	70 [68; 72]	72* [70; 88]	80*# [75; 89]
	III	65 [64; 70]	85*^ [77; 90]	86*^ [80; 88]
	IV	69 [65; 72]	88* [75; 90]	89*^ [85; 92]
$\text{SpO}_2, \%$	I	83 [78; 88]	94* [93; 97]	97* [96; 99]
	II	87 [76; 89]	95* [92; 99]	98* [95; 100]
	III	85 [70; 88]	99* [97; 100]	100* [98; 100]
	IV	85 [80; 88]	100* [100; 100]	98* [98; 100]
$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$	I	110 [97; 140]	256* [220; 325]	303* [300; 345]
	II	115 [100; 195]	210*^ [180; 260]	256*#^ [220; 295]
	III	100 [95; 180]	212* [210; 310]	263*#^ [248; 300]
	IV	105 [95; 145]	155*^ [148; 190]	215*#^ [200; 275]
$\text{O}_2\text{ER}$	I	0,16 [0,07; 0,2]	0,16 [0,12; 0,18]	0,23*# [0,21; 0,26]
	II	0,19 [0,15; 0,2]	0,24*^ [0,13; 0,26]	0,19 [0,1; 0,27]
	III	0,2 [0,11; 0,25]	0,15* [0,1; 0,22]	0,13*^ [0,1; 0,19]
	IV	0,2 [0,13; 0,23]	0,12 [0,1; 0,25]	0,09*^ [0,07; 0,15]

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – на этапе 1, # – на этапе 2, ^ – группы I на данном этапе.

**Таблица 3.** Динамика параметров кислотно-основного состояния в группах на этапах исследования

**Table 3.** Dynamics of acid-base balance parameters in groups at study stages

Показатель	Группа	Этап		
		1	2	3
PvCO <sub>2</sub> , %	I	52 [49; 67]	39* [36; 45]	40 [36; 45]
	II	51 [42; 60]	36* [29; 45]	39 [31; 41]
	III	57 [45; 65]	36* [30; 45]	36 [34; 42]
	IV	55 [48; 58]	35* [32; 39]	34* <sup>^</sup> [33; 36]
рН (венозная кровь)	I	6,98 [6,8; 7,0]	7,35* [7,28; 7,37]	7,33* [7,25; 7,35]
	II	7,01 [6,98; 7,27]	7,37* [7,23; 7,41]	7,31* [7,27; 7,4]
	III	6,97 [6,6; 7,1]	7,39* [7,25; 7,45]	7,37* [7,25; 7,48]
	IV	6,8 [6,6; 7,1]	7,41* [7,3; 7,45]	7,45* <sup>^</sup> [7,3; 7,47]
АВ, ммоль/л	I	20 [18; 22]	24 [19; 26]	25* [19; 26]
	II	20 [18; 24]	27* [19; 25]	26* [18; 27]
	III	16 [15; 21]	24* [20; 25]	25* [19; 26]
	IV	17 [16; 21]	20 [17; 22]	17 <sup>^</sup> [16; 22]
ВЕ, ммоль/л	I	-11 [-15; -7]	-3,5* [-5; 0]	-0,75* [-2; +2]
	II	8,9 [-11,5; -2]	-1,5* [-2,5; +4,0]	+1,1* [0; +4,7]
	III	-10,5 [-12; -4]	+4,5* [-6; +5]	+3,2* [-2; 4,4]
	IV	-11,5 [-10; -5]	+0,75* [-5; +5]	+2,8* [-3; +5]

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – на этапе 1, <sup>^</sup> – группы I на данном этапе.

**Таблица 4.** VILI в группах на этапе 3, n (%)

**Table 4.** Ventilator-induced lesions in groups at stage 3, n (%)

Вид VILI	Группа I (n = 278)	Группа II (n = 951)	Группа III (n = 1082)	Группа IV (n = 103)	$P_{I-IV}$
Интерстициальная эмфизема	5 (2 %)	11 (1 %)	34 (3 %)	10 (10 %)	0,001
Пневмомедиастинум	0	6 (0,6 %)	19 (2 %)	7 (7 %)	0,000
Пневмоторакс	4 (1%)	19 (2 %)	21 (2 %)	6 (6 %)	0,044
Ателектазы	0	8 (1 %)	22 (2 %)	6 (6 %)	0,000
Кровотечения	9 (3 %)	24 (3 %)	29 (3 %)	8 (8 %)	0,105

**Таблица 5.** Промежуточные и окончательные исходы в группах сравнения

**Table 5.** Intermediate and final outcomes in comparison groups

Критерий исхода	Группа I (n = 278)	Группа II (n = 951)	Группа III (n = 1082)	Группа IV (n = 103)
Время FiO <sub>2</sub> ≥ 0,4 для SpO <sub>2</sub> > 90 %, ч	63 [20; 69]	72 [24; 85]	90* <sup>#</sup> [36; 120]	100* <sup>#</sup> [48; 180]
Длительность ИВЛ у выживших, ч	78 [72; 80]	89* [75; 100]	92* [78; 100]	100* [78; 115]
Летальность (28-дневная), n (%)	11 [4 %]	43 [4,5 %]	52 [4,8 %]	6 [6 %]
Бронхолегочная дисплазия (28-дневная), n (%)	8 [3 %]	31 [3 %]	59 [6 %]	9* <sup>#</sup> <sup>^</sup> [9 %]

**Примечание.** Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей: \* – группы I, # – группы II, <sup>^</sup> – группы III.

VIII в группах с первой по третью было сравнимо. В группе IV существенно чаще регистрировали интерстициальную эмфизему, пневмомедиастинум и пневмоторакс, а также ателектазы. Легочные кровотечения в группах возникали со сравнимой частотой, купированы трансфузиями криоплазмы и введением транексамовой кислоты. Гемотрансфузии не требовались. Исходы интенсивной терапии отражены в табл. 5. Новорожденным в группах III, IV требовалось более длительное время для снижения  $\text{FiO}_2$  до безопасных значений, чем в группах I и II. Длительность ИВЛ была минимальной в группе I, статистически значимо меньше, чем в группах II, III, IV. Двадцативосьмидневная летальность не обнаружила межгрупповых различий. У пациентов группы IV существенно чаще, чем в группах I, II, III, формировалась бронхолегочная дисплазия.

Исходя из положения нормальной физиологии о соотношении Ti:Te при спонтанном дыхании 1:1,5, мы предположили, что при начале ИВЛ, особенно у больных со сниженной дыхательной поверхностью, оно приоритетно по отношению к времени вдоха, особенно в первые несколько суток внеутробной жизни, когда функционирует от 1/6 до 1/3 альвеол, способных к газообмену. В литературе обозначено рекомендуемое время вдоха для новорожденных от 0,25 до 0,35 с [5, 9, 10, 18]. Исключение составляет показатель при массивной аспирации (0,5 с). Если соблюдается нормальная частота дыхательных попыток 40–60 мин<sup>-1</sup>, то соотношение Ti:Te составляет в среднем 1:3. Короткий вдох, предполагающий высокую скорость потока инспираторного газа, создает риск спадания стенок бронхов (эффект Бернулли), ухудшающий оксигенацию [27], а относительно длинный выдох обеспечивает гипервентиляцию, увеличивая диффузию  $\text{CO}_2$  из капилляров в альвеолы. Вымыванию  $\text{CO}_2$  способствует и высокая величина  $\text{FiO}_2$ , реализующая эффект Холдейна (повышение содержания кислорода в венозной крови повышает скорость освобождения  $\text{CO}_2$ ) [4, 8]. В общей практике ИВЛ для гарантии расправления неполноценно вентилируемых альвеол применяют маневр рекрутмента путем повышения PIP и РЕЕР, но в периоде новорожденности такой маневр создает риск постоянного превышения альвеолярного трансмембранного давления над капиллярным с образованием «зон Веста 1», или «воздушных ловушек», и применяется только в порядке эксперимента [28]. Поэтому, опираясь на имеющиеся разрозненные сведения, мы предположили, что на старте ИВЛ у новорожденных с гипоксемической дыхательной недостаточностью умеренное изменение соотношения Ti:Te в сторону времени вдоха до Ti:Te 1:1

без увеличения дыхательных объемов, PIP, РЕЕР и  $\text{FiO}_2$  явится фактором снижения риска формирования воздушных ловушек и гипокпапии, а также поддержания неполноценных альвеол в расправленном состоянии, параллельно позволяя не повышать  $\text{FiO}_2$  до токсических величин.

В ходе исследования установлено, что использование Ti:Te 1:1 позволяет поддерживать РЕЕР на минимально достаточном уровне без повышения  $\text{FiO}_2$ , обеспечивая при этом более быстрое в сравнении с группами II, III, IV восстановление нормального кислородного статуса и нормализуя экстракцию кислорода. В группе IV, стартовые параметры в которой отличались повышенными дыхательными объемами и значениями  $\text{FiO}_2$  и РЕЕР, отмечено статистически значимое увеличение числа VIII в сравнении с группами I, II, III. Этим подтверждается опасность использования высоких концентраций кислорода при ИВЛ. Подтверждено также, что высокая  $\text{FiO}_2$  является фактором реализации бронхолегочной дисплазии, которая в нашем исследовании регистрировалась в группе IV значительно чаще, чем в остальных. Отношение  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ , самое низкое к этапу 3 в группе IV, и статистически значимо отличающаяся от значений в остальных группах гипокпапия расценены как последствия избыточной  $\text{FiO}_2$ , перенасыщающей гемоглобин венозной крови кислородом. Стимуляция эффекта Холдейна и повышение скорости освобождения с последующей элиминацией  $\text{CO}_2$  считаются опаснее для ауторегуляции мозгового кровотока, чем умеренная гиперкапния [29]. В целом наше исследование доказало отсутствие отрицательного влияния удлиненного времени вдоха при соотношении Ti:Te на старте ИВЛ 1:1, а после открытия легких 1:1,5, на показатели газообмена, кислородного статуса, и продемонстрировало положительное влияние использования Ti:Te 1:1 с переходом на 1:1,5 на снижение количества VIII и формирования пневмофиброза.

### Ограничения исследования

Мы не рассматривали значимость стартовых параметров ИВЛ у детей массой менее 1250 г, поскольку у них респираторная поддержка специфична и начинается с введения сурфактантов и неинвазивной ИВЛ или режима постоянного положительного давления в дыхательных путях; не анализировали напряжение кислорода в артериальной и венозной крови, поскольку ИВЛ у большинства участников начиналась в условиях центральных районных больниц, не всегда обладающих этой возможностью, а также показатели центральной гемодинамики, в частности, динамики артериального и венозного давления в ма-

лом круге кровообращения, поскольку эти УЗИ были возможны только после перевода детей в стационар третьего уровня.

## Заключение

При заболеваниях, характеризующихся гипоксемической дыхательной недостаточностью, при инициализации ИВЛ целесообразно поддерживать соотношение Ti:Te 1:1 с переходом на основное соотношение 1:1,5 после нормализации отношения  $SpO_2/FiO_2$ . Поддержание Ti:Te 1:1 в первые часы ИВЛ можно рассматривать как вариант «мягкого рекрутмента» легких. Использование максимально допустимых дыхательных объемов на вдохе, высокого уровня  $FiO_2$  и РЕЕР ассоциировано с увеличением частоты VILI. Увеличение  $FiO_2$ , PIP, РЕЕР при ИВЛ новорожденных следует считать вынужденными мерами, подлежащими использованию при неэффективности мягкого рекрутмента.

## Список литературы / References

1. Володин Н. Н. Проблемы фармакотерапии в неонатологии. *Педиатрия. Ж. им. Г. Н. Сперанского*. 2005;84(1).  
Volodin N.N. Problems of pharmacotherapy in neonatology. *Pediatriya. Zhurnal imeni Georgiya Nestorovicha Speranskogo = Pediatrics. Journal named after Georgy Nestorovich Speransky*. 2005; 84 (1). [In Russian].
2. Ray S., Rogers L., Pagel C., Raman S., Peters M.J., Ramnarayan P.  $PaO_2/FiO_2$  ratio derived from the  $SpO_2/FiO_2$  ratio to improve mortality prediction using the pediatric index of mortality-3 score in transported intensive care admissions. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2017;18(3):131-136. doi: 10.1097/PCC.0000000000001075
3. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 272 с.  
Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Respiratory support in critical conditions in pediatrics and neonatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 272 p. [In Russian].
4. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. 2-е изд. М.: МЕД-Пресс-информ, 2022. 792 с.  
Zil'ber A.P. Etudes in respiratory medicine. M.: MED-Press-inform, 2007. 792 p. [In Russian].
5. Лукашев К.В., Нуждин А.И., Эмих А.Т., Гришина А.Н., Зорина Е.Б., Шлейхер Н.В., Кан С.Л., Ковалева Ю.В. Эффективный режим ИВЛ при раннем неонатальном сепсисе, двусторонней пневмонии и легочной гипертензии у новорожденно-го с очень низкой массой тела. *Общ. реаниматол.* 2024;20(5):70–76. doi: 10.15360/1813-9779-2024-5-70-76
6. Goldsmith's assisted ventilation of the neonate. An evidence-based approach to newborn respiratory care. Eds. M. Keszler, K. Gautham, J.P. Goldsmith. 7th Edition. Elsevier, 2021. 655 p.
7. Manual of Neonatal Respiratory Care. Eds. S.M. Donn, M.C. Mammel, A.H.L.C. Kaam. 5th Edition. Springer, 2022. 936 p.
8. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология. Пер. с англ. Ред. В.И. Кобрин, М.М. Галагудза, А.Е. Умрюхин. М.: Логосфера, 2018. 1328 с.  
Gayton A.K., Kholm G.E. Medical physiology. Transl. from English. Eds.: V.I. Kobrin, M.M. Galagudza, A.E. Umryukhin. Moscow: Logosfera, 2018. 1328 p. [In Russian].
9. Guyenet P.G., Stornetta R.L., Souza G., Abbott S.B.G., Shi Y., Bayliss D.A. The retrotrapezoid nucleus: Central chemoreceptor and regulator of breathing automaticity. *Trends Neurosci.* 2019;42(11):807–824. doi: 10.1016/j.tins.2019.09.002
10. Sweet D.G., Carnielli V.P., Greisen G., Hallman M., Klebermass-Schrehof K., Ozek E., Te Pas A., Plavka R., Roehr C.C., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer P.C., Vento M., Visser G.H.A., Halliday H.L. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update. *Neonatology*. 2023;120(1):3–23. doi: 10.1159/000528914
11. DeSisto C.L., Kroelinger C.D., Levecke M., Akbarali S., Pliska E., Barfield W.D. Maternal and neonatal risk-appropriate care: gaps, strategies, and areas for further research. *J. Perinatol.* 2023;43(6):817822. doi: 10.1038/s41372-022-01580-6
12. Jani P., Luig M., Wall M., Berry A. Transport of very preterm infants with respiratory distress syndrome using nasal continuous positive airway pressure. *J. Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(3):165–172. doi: 10.3233/NPM-1473913
13. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992;18:319–321. doi: 10.1007/BF01694358
14. Santos R.S., Moraes L., Samary C.S., Santos C.L., Ramos M.B.A., Vasconcellos A.P., Horta L.F., Morales M.M., Capelozzi V.L., Garcia C.S.N.B., Marini J.J., Gama De Abreu M., Pelosi P., Silva P.L., Rocco P.R.M. Fast versus slow recruitment maneuver at different degrees of acute lung inflammation induced by experimental sepsis. *Anesth. Analg.* 2016;122(4):1089–1100. doi: 10.1213/ANE.0000000000001173

15. Camilo L.M., Motta-Ribeiro G.C., de Avila M.B. Paula L.F.S.C., Abreu M.B., Carvalho A.R., Zin W.A.. Variable ventilation associated with recruitment maneuver minimizes tissue damage and pulmonary inflammation in anesthetized lung-healthy rats. *Anesth. Analg.* 2018;127:784–791. doi: 10.1213/ANE.0000000000003582
16. West J.B. Pulmonary pathophysiology: The essentials. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2012. 183 p.
17. Савеленок М.И., Ярошецкий А.И., Райкин И.Д., Конаныхин В.Д., Захарченко И.А. Персонализированная Airway Pressure Release Ventilation при остром респираторном дистресс-синдроме: патофизиологическое обоснование, клинические исследования и перспективы применения. *Анестезиол. и реаниматол.* 2019;(6):52–64. doi: 10.17116/anaesthesiology201906152
- Savelenok M.I., Yaroshetskiy A.I., Raikin I.D., Konanykhin V.D., Zakharchenko I.A. Personalized Airway Pressure Release ventilation for acute respiratory distress syndrome: pathophysiological rationale, clinical trials and application prospects. *Anesteziologiya i Reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2019;(6):52–64. [In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology201906152
18. Ajibowo A.O., Kolawole O.A., Sadia H. A Comprehensive review of the management of acute respiratory distress syndrome. *Cureus.* 2022;14(10):e30669. doi: 10.7759/cureus.30669
19. Rzońca E., Świeżewski S. P., Gałązkowski R., Bien A., Kosowski A., Leszczynski P., Rzonca P. Neonatal transport in the practice of the crews of the polish medical air rescue: a retrospective analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(3):705. doi: 10.3390/ijerph17030705
20. Zini T., Miselli F., Berardi A. Noninvasive monitoring strategies for bronchopulmonary dysplasia or post-prematurity respiratory disease: Current challenges and future prospects. *Children (Basel).* 2023;10(11):1753. doi: 10.3390/children10111753
21. Шмаков А.Н., Бударова К.В., Елизарьева Н.Л., Кохно В.Н. Оценка эффектов аппаратного мертвого пространства, создаваемого тепло влаго-сберегающим фильтром, при искусственной вентиляции легких у новорожденных. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(5):69–72. doi: 10.18699/SSMJ20220509
- Shmakov A.N., Budarova K.V., Elizar'eva N.L., Kokhno V.N. Evaluation of deadspace effects created by heat and moisture exchange filter during artificial lung ventilation in newborns. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2022;42(5):69–73. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220509
22. Carvalho E.B., Leite T.R.S., Sacramento R.F.M., Nascimento P.R.L., Samary C.D.S., Rocco P.R.M., Silva P.L. Rationale and limitations of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> as a possible substitute for PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in different preclinical and clinical scenarios. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2022;34(1):185–196. doi: 10.5935/0103-507X.20220013-pt
23. Veder L.L., Joosten K.F.M., Schlink K., Timmerman M.K., Hoeve L.J., Schroe M.P., Pullens B. Post-extubation stridor after prolonged intubation in the pediatric intensive care unit (PICU): a prospective observational cohort study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020;277(6):1725–1731. doi: 10.1007/s00405-020-05877-0
24. Khalesi N., Choobdar F.A., Khorasani M., Sarvi F., Aski B.H., Khodadost M. Accuracy of oxygen saturation index in determining the severity of respiratory failure among preterm infants with respiratory distress syndrome. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021;34(14):2334–2339. doi: 10.1080/14767058.2019.1666363
25. Rawat M., Chandrasekharan P.K., Williams A., Gugino S., Koenigsnecht C., Swartz D., Ma C.X., Mathew B., Nair J., Lakshminrusimha S. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology.* 2015;107(3):161–166. doi: 10.1159/000369774
26. Tsurukawa S., Zuiki M., Naito Y., Kitamura K., Matsumura U., Kanayama T., Ichise E., Horiguchi G., Teramukai S., Komatsu H. Oxygenation saturation index in neonatal hypoxemic respiratory failure. *Pediatr. Int.* 2024;66 (1):715–753. doi: 10.1111/ped.15753
27. Горячев А.С., Савин А.М. Основы ИВЛ. М.: Медиздат, 2022. 310 с.
- Goryachev A.S., Savin A.M. Basics of mechanical ventilation. Moscow: Medizdat, 2022. 310 p. [In Russian].
28. Александрович Ю.С., Печуева О.А., Пшениснов К.В., Хиенас В. Оценка эффективности маневра рекруитмента при респираторном дистресс-синдроме у недоношенных новорожденных. *Неонатол.: новости, мнения, обуч.* 2014;4(6):87–93.
- Aleksandrovich Yu.S., Pechueva O.A., Pshenisnov K.V., Khienas V. Estimation of recruitment maneuver efficiency in premature infants with respiratory distress syndrome. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training.* 2014;4(6):87–93. [In Russian].
29. Brown M.K., Poeltler D.M., Hassen K.O. Incidence of hypocapnia, hypercapnia, and acidosis and the associated risk of adverse events in preterm neonates. *Respir. Care.* 2018;63:943–949. doi: 10.4187/respcare.05801

**Сведения об авторах:**

**Шмаков Алексей Николаевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6041-7607, e-mail: alsmakodav@yandex.ru

**Бударова Кристина Владимировна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9265-978X, e-mail: bcv@yandex.ru

**Кохно Владимир Николаевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5965-2594, e-mail: kair2007@mail.ru

**Елизарьева Наталья Львовна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0852-0372, e-mail: lisa.nataly@mail.ru

**Information about the authors:**

**Alexey N. Shmakov**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6041-7607, e-mail: alsmakodav@yandex.ru

**Kristina V. Budarova**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9265-978X, e-mail: bcv@yandex.ru

**Vladimir N. Kokhno**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5965-2594,

e-mail: kair2007@mail.ru

**Natalia L. Elizar'eva**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0852-0372,

e-mail: lisa.nataly@mail.ru

*Поступила в редакцию 12.08.2025*

*После доработки 02.10.2025*

*После повторной доработки 22.03.2026*

*Принята к публикации 23.03.2026*

*Received 12.08.2025*

*Revision received 02.10.2025*

*Second revision received 22.03.2026*

*Accepted 23.03.2026*

## Безопасная электрохирургия щитовидной и паращитовидных желез с помощью усовершенствованного монополярного L-образного электрода

Г.Р. Айзетулова<sup>1,2</sup>, В.Ф. Осипов<sup>1,2</sup>, В.С. Балтримас<sup>2</sup>, А.С. Фролова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн Минздрава Чувашии  
428034, г. Чебоксары, Московский пр., 49

<sup>2</sup> Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова  
428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15

### Резюме

У 5 % женщин и 1 % мужчин выявляются фокальные изменения в щитовидной железе, часто требующие хирургического вмешательства. Стандартные монополярные инструменты несут риски ожогов (0,24 % случаев) и повреждения окружающих тканей (13 % операций) из-за паразитных токов. Для решения этих проблем разработан специализированный L-образный электрод с селективной электроизоляцией и направленным воздействием. **Материал и методы.** В исследовании описан клинический случай 85-летней пациентки с левосторонним узловым зобом II степени, эутиреозом и первичным гиперпаратиреозом, которой выполнена гемитиреоидэктомия с паратиреоидэктомией с использованием усовершенствованного L-образного монополярного электрода. **Результаты и их обсуждение.** Новый электрод сочетает изолированную наружную поверхность с токопроводящей внутренней частью и оптимальной 18-сантиметровой длиной, что обеспечивает точное воздействие на ткани, минимизирует риск ожогов гортанного нерва и паращитовидных желез, а также исключает чрезмерное натяжение тканей. Применение электрода у пожилой пациентки подтвердило его эффективность: сохранена нервная функция, достигнут надежный гемостаз с минимальной травматизацией, что соответствует современным стандартам тиреоидной хирургии. **Заключение.** Разработанный электрод представляет собой значительное достижение в хирургии щитовидной и паращитовидных желез, особенно для сложных случаев и пациентов высокого риска. Внедрение разработки в клиническую практику позволит минимизировать интраоперационные риски и повысить безопасность хирургических вмешательств на данных эндокринных органах.

**Ключевые слова:** L-образный монополярный электрод, узловые образования щитовидной железы, гемитиреоидэктомия, эффективность, безопасность, интраоперационные осложнения, селективная электроизоляция.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Балтримас В.С., e-mail: vladabaltrimas3012@gmail.com

**Для цитирования.** Айзетулова Г.Р., Осипов В.Ф., Балтримас В.С., Фролова А.С. Безопасная электрохирургия щитовидной и паращитовидных желез с помощью усовершенствованного монополярного L-образного электрода. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):130–137. doi: 10.18699/SSMJ20260313

## Safe electrosurgery of the thyroid and parathyroid glands using an advanced monopolar L-shaped electrode

G.R. Aizetullova<sup>1,2</sup>, V.F. Osipov<sup>1,2</sup>, V.S. Baltrimas<sup>2</sup>, A.S. Frolova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Hospital for War Veterans of Minzdrav of Chuvashia  
428034, Cheboksary, Moskovsky ave., 49

<sup>2</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanov  
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15

## Abstract

Focal changes in the thyroid gland are detected in 5 % of women and 1 % of men, often requiring surgical intervention. Standard monopolar instruments carry the risk of burns (0.24 % of cases) and damage to surrounding tissues (13 % of operations) due to parasitic currents. To address these issues, a specialized L-shaped electrode with selective electrical insulation and directional effect has been developed. **Material and methods.** The study describes a clinical case of an 85-year-old patient with a left-sided nodular goiter of grade II, euthyroidism, and primary hyperparathyroidism, who underwent hemithyroidectomy with parathyroidectomy using an improved L-shaped monopolar electrode. **Results and discussion.** The new electrode combines an insulated outer surface with a conductive inner part and an optimal 18-centimeter length, which ensures precise tissue exposure, minimizes the risk of laryngeal nerve and parathyroid gland burns, and prevents excessive tissue tension. The use of this electrode in an elderly patient confirmed its effectiveness: nerve function was preserved, and reliable hemostasis was achieved with minimal trauma, which meets modern standards for thyroid surgery. **Conclusions.** The developed electrode represents a significant advance in thyroid and parathyroid surgery, especially for complex cases and high-risk patients. The implementation of this development in clinical practice will minimize intraoperative risks and increase the safety of surgical interventions on these endocrine organs.

**Key words:** L-shaped monopolar electrode, thyroid nodules, hemithyroidectomy, effectiveness, safety, intraoperative complications, selective electrosurgery.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Baltrimas V.S., e-mail: vladabaltrimas3012@gmail.com

**Citation.** Aizetullova G.R., Osipov V.F., Baltrimas V.S., Frolova A.S. Safe electrosurgery of the thyroid and parathyroid glands using an advanced monopolar L-shaped electrode. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):130–137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260313

## Введение

Фокальные изменения в щитовидной железе выявляются у 5 % женщин и 1 % мужчин [1]. Пациенты могут обнаружить узлы самостоятельно или столкнуться с симптомами сдавления (дисфагия, одышка, изменение голоса) [2, 3]. Хирургия остается основным методом лечения, включая тотальную тиреоидэктомию и гемитиреоидэктомию при доброкачественных процессах и низкорискованном раке [4–6]. Гемитиреоидэктомия часто применяется для устранения симптомов, но несет риски осложнений [7, 8]. Хирургическое лечение (паратиреоидэктомия) — основной метод при первичном гиперпаратиреозе, вызванном аденомой, гиперплазией или карциномой паращитовидных желез. Операция показана пациентам с тяжелыми симптомами или риском прогрессирования. При солитарной аденоме предпочтительны минимально инвазивные методики. Интраоперационный мониторинг содержания паратгормона подтверждает радикальность вмешательства. При сопутствующей патологии щитовидной железы возможно комбинированное вмешательство.

Эндоскопическая и роботизированная тиреоидэктомия получили широкое признание в качестве высокоэффективных и безопасных интервенций с минимальным косметическим дефектом [9, 10]. Тем не менее дальнейшее совершенствование этих методик сопряжено с необходимостью разработки более безопасного специали-

зированного инструментария, направленного на профилактику интра- и послеоперационных осложнений. Ярким примером является проблема использования монополярных инструментов: несмотря на высокую эффективность данных инструментов [11], их применение связано с риском осложнений (например, электроожогов, которые в 0,24 % случаев носят тяжелый характер), при этом 13 % таких осложнений требуют изменения хирургической тактики.

Современные монополярные электрохирургические инструменты, работающие по принципу пропуска тока через тело пациента, сохраняют существенные недостатки – риск повреждения окружающих тканей из-за рассеивания энергии, что особенно критично при операциях на щитовидной и паращитовидных железах. Даже незначительная «утечка» тока может привести к повреждению возвратного гортанного нерва с последующей потерей голоса или травме паращитовидных желез с развитием гипокальциемии.

Анализ современных разработок, включая патентные решения [12] и [13], а также продукты компании «Эндомедиум», выявляет сохраняющиеся технологические ограничения – недостаточную точность воздействия и неэффективную изоляцию рабочих элементов, что делает их непригодными для безопасной работы с критически важными анатомическими структурами. Эти ограничения подчеркивают острую необходимость разработки принципиально новых хирур-

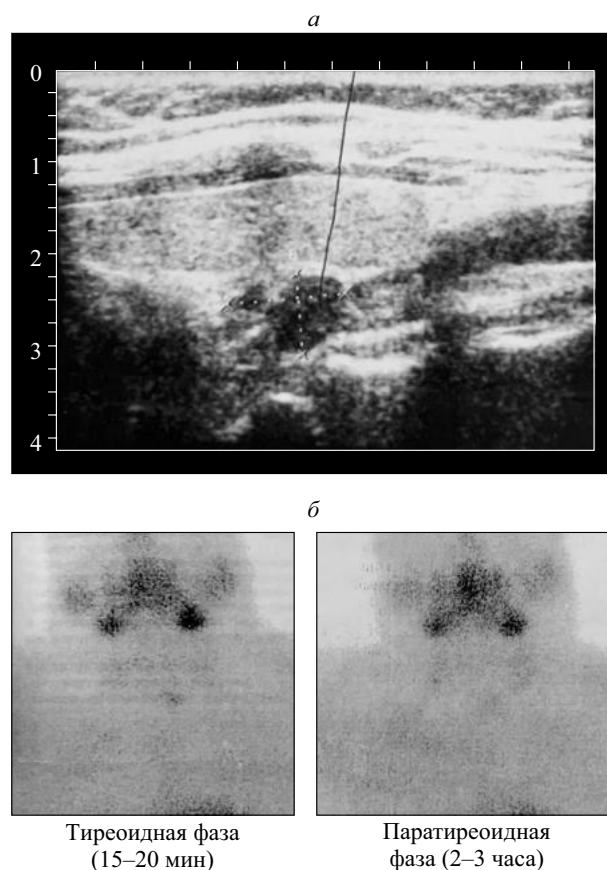
гических инструментов, способных обеспечить точное локальное воздействие на целевую ткань при максимальной защите окружающих анатомических образований, что особенно актуально для тиреоидной и паратиреоидной хирургии с ее исключительно высокими требованиями к безопасности и точности манипуляций.

### Материал и методы

Исследование проведено на базе БУ ЧР «Республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн» Министерства здравоохранения Чувашской Республики.

85-летняя пациентка обратилась к участковому терапевту в январе 2025 г. с годовым анамнезом прогрессирующего дискомфорта в шее, дисфагии и видимой асимметрии конфигурации шеи. В ходе амбулаторного обследования (январь–февраль 2025 г.) выявлены лабораторные признаки эутиреоза (содержание тиреотропного гормона 2,0 мМЕ/л, свободного тироксина – 12 пмоль/л) и первичного гиперпаратиреоза (содержание паратгормона 89 пг/мл при нормокальциемии (1,2 ммоль/л) и дефиците витамина D (25 нг/мл)). Инструментальная диагностика подтвердила сочетанную патологию: узловое образование левой доли щитовидной железы 23×16×15 мм (TI-RADS 3, Bethesda IV) и аденому нижней левой паращитовидной железы 7×5 мм (характерные признаки на УЗИ с доплерографией (рис. 1, а), положительная сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-сестамиби (рис. 1, б), согласно данным компьютерной томографии (КТ), плотность узла составляет 45–60 HU (заключение: КТ признаки мягкотканного узла)). На основании верифицированных диагнозов – доброкачественное новообразование щитовидной железы (D34), нетоксический узловой зоб II степени (E04.1) и первичный гиперпаратиреоз вследствие аденомы паращитовидной железы (E21.0) – пациентка планово госпитализирована 12.02.2025 в хирургическое отделение РКГВВ для выполнения левосторонней гемитиреоидэктомии с паратиреоидэктомией.

Проведена операция комбинированного вмешательства (левосторонняя гемитиреоидэктомия с паратиреоидэктомией) под эндотрахеальным наркозом с использованием усовершенствованного L-образного электрода и системы нейромониторинга InnomedC2. После стандартной обработки выполнен поперечный разрез (4–5 см) в щитовидной области. На этапе ревизии паращитовидных желез обнаружена увеличенная (7×5×4 мм) нижняя левая паращитовидная железа овоидной формы, коричневатого-желтого цвета, мягко-эластической консистенции, что соответство-



**Рис. 1.** Аденома нижней левой паращитовидной железы на УЗИ (а), положительная сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-сестамиби (б)

**Fig. 1.** Adenoma of the lower left parathyroid gland on ultrasound (a), positive scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-ses-tamibi (б)

вало макроскопической картине аденомы. Железа была аккуратно выделена из окружающей клетчатки с визуализацией питающих сосудов. Коагуляция сосудистой ножки выполнена L-образным электродом в режиме 15 Вт с предварительной клипировкой. Интраоперационно проведен экспресс-анализ уровня паратгормона, который исходно составил 85 пг/мл, через 15 минут после удаления аденомы – 36 пг/мл (снижение на 57,6 %), что подтвердило радикальность вмешательства.

Ткани рассекали электродом в режиме резания (30 Вт), а мобилизацию доли проводили при 15–20 Вт, тщательно контролируя гемостаз. Нейромониторинг выявил исходный сигнал возвратного нерва 450 мкВ (V1), верхний гортанный нерв идентифицирован при 1 мА. При выделении паращитовидных желез особое внимание уделялось сохранению их васкуляризации: верхняя левая паращитовидная железа визуализирована, кровоснабжение сохранено. Оставшиеся пара-

щитовидные железы маркированы для последующего наблюдения. Все этапы выделения доли сопровождались поэтапной коагуляцией сосудов с обязательной проверкой нервной проводимости (V2, V3). Работа вблизи нервов проводилась короткими импульсами (2–3 с) с постоянным орошением физраствором. По завершении выделения доли финальная стимуляция (V4) показала стабильный сигнал 420 мкВ ( $\Delta < 10\%$ ). Верхний гортанный нерв и паращитовидные железы сохранены. Удаленный препарат (левая доля щитовидной железы с узлом и аденома паращитовидной железы (рис. 2)) отправлен на гистологическое исследование. Заключение: аденома из главных светлых клеток паращитовидной железы, доброкачественный фолликулярный узел щитовидной железы.

Операция завершена за 1 час 15 минут с кровопотерей <40 мл. Сочетание прецизионной коагуляции с нейромониторингом обеспечило эффективный гемостаз при полной сохранности нервных структур. Послеоперационный период протекал благоприятно, без осложнений. Контроль лабораторных показателей: уровень ионизированного кальция стабилен (1,15–1,25 ммоль/л), содержание паратгормона на 3-и сутки 32 пг/мл. Признаков гипокальциемии не отмечено. Рана зажила первичным натяжением, швы удалены на 5-е сутки. Результаты контрольных анализов (концентрация ионизированного кальция) и осмотра голосовых складок не выявили отклонений от нормы. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией динамического наблюдения у эндокринолога.

## Результаты

В ходе оперативного вмешательства применен усовершенствованный монополярный L-образный электрод, специально разработанный для хирургических вмешательств на щитовидной и паращитовидных железах как при открытых, так и при эндоскопических операциях. Основным техническим результатом его использования является предотвращение электроожоговых осложнений при проведении монополярной коагуляции. Конструкция электрода включает металлический корпус, рабочий элемент и ручку. Рабочий элемент соединен с проходящим в корпусе токоведущим проводом, который заключен в термостойкое диэлектрическое покрытие. Корпус выполнен из материала, устойчивого к механическим и химическим воздействиям, при этом наружная поверхность рабочего элемента имеет электроизоляционное покрытие. Ключевыми отличительными особенностями предлагаемого элек-

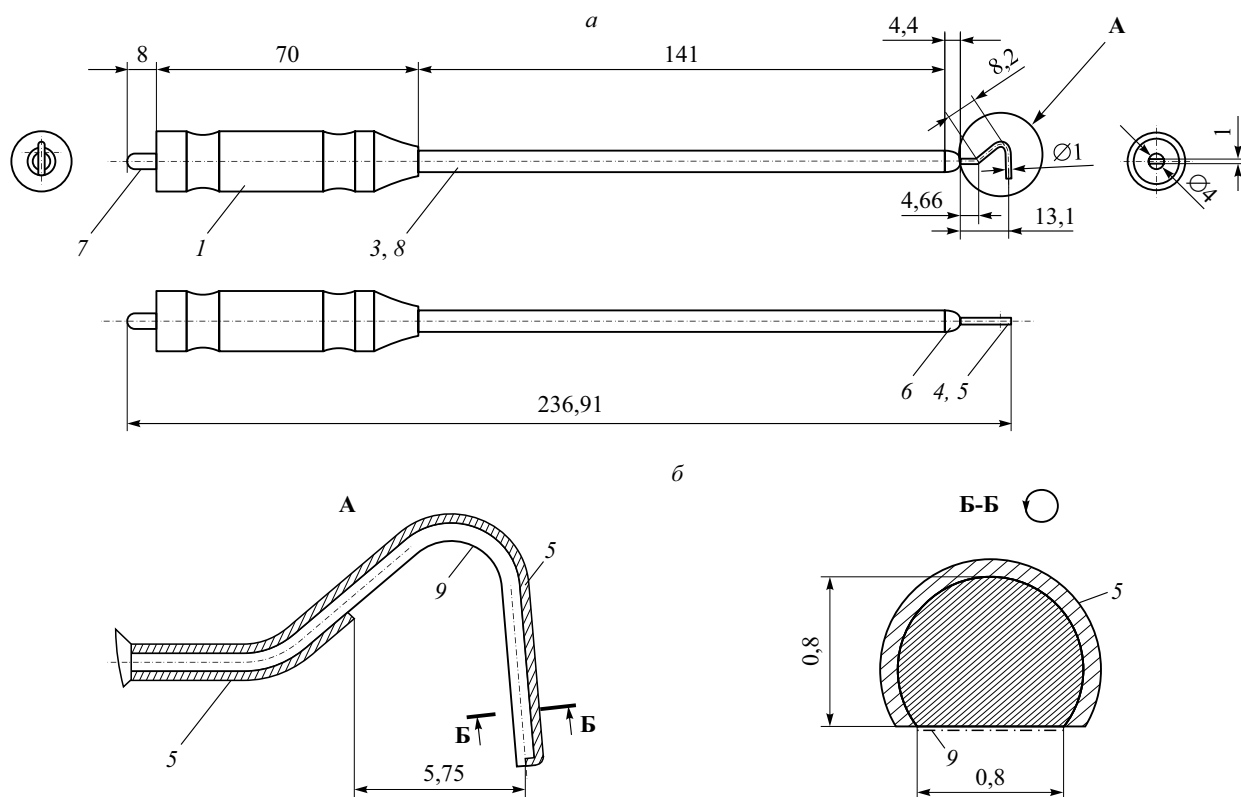


**Рис. 2.** Аденома паращитовидной железы  
**Fig. 2.** Parathyroid adenoma

трода являются, во-первых, специальная электроизоляция наружной поверхности и торцевой части («пятки») L-образного электрода, выполненная методом нанесения порошково-полимерного покрытия (производитель Mikroton) с последующим запеканием при температуре 215 °С в течение 15 минут; во-вторых, сохранение неизолированной внутренней поверхности рабочей части электрода; в-третьих, уменьшенная до 18 см длина инструмента для открытых операций на щитовидной и паращитовидных железах (с возможностью изготовления индивидуальной длины по предпочтениям хирурга).

Такая конструкция обеспечивает несколько важных преимуществ. В отличие от стандартных монополярных L-образных электродов, где коагуляция и резание ткани происходят по всей окружности рабочей части, предложенная модификация позволяет ограничить воздействие только внутренним неизолированным сегментом. Это исключает возможность электрического ожога окружающих тканей и обеспечивает более деликатное выделение анатомических структур, что особенно критично при работе вблизи сосудов и нервов в области щитовидной и паращитовидных желез. Инструмент позволяет выполнять операции без избыточной тракции тканей и в условиях ограниченного пространства.

Конструктивные особенности электрода подробно иллюстрированы на рис. 3. Основные компоненты включают рабочий элемент (А), диэлектрическую ручку (1), корпус ручки из фторопласта Ф-4 (2), термоусадочную фторопластовую трубку PTFE 4,0 мм (3), крючок из нержавеющей стали марки 12X18H10Т диаметром 1 мм (4), электроизоляционное покрытие (5), наконечник крючка



**Рис. 3.** Усовершенствованный L-образный электрод: общий вид (а); рабочий элемент (б); поперечное сечение (в)  
**Fig. 3.** An improved L-shaped electrode: general view (a); working element (b); cross-section (c)

из фторопласта Ф-4 (6), коннектор из нержавеющей стали (7), токопроводящий корпус электрода из нержавеющей стали (8), и токопроводящую рабочую поверхность (9). Электрод состоит из рабочего элемента в виде металлического крючка, соединенного с изолированным токоведущим корпусом (металлическая трубка (8)), внутри которого проходит провод. В ручке (1) размещен коннектор (7) для подключения к электрохирургическому высокочастотному аппарату. Электроизоляция на рабочем элементе наносится особым способом: на первые 50 % длины покрывается вся окружность крючка, на оставшейся части – только наружная полуокружность (не менее 50 % сечения). Коагуляция и резание выполняются исключительно через неизолированные участки рабочей поверхности. На практике инструмент используется следующим образом: к коннектору (7) подключается кабель от электрохирургического аппарата, после чего режущее и коагулирующее воздействие производится внутренней токопроводящей поверхностью (9) рабочего элемента (А), как показано на рис. 3, а. Такая конструкция обеспечивает точное контролируемое воздействие только на целевую ткань, минимизируя риск повреждения окружающих структур.

## Обсуждение

Усовершенствованный L-образный монополярный электрод применен в данном случае в связи с необходимостью особой точности манипуляций при левосторонней гемитиреоидэктомии, когда критически важные анатомические структуры – возвратный гортанный нерв, паращитовидные железы и магистральные сосуды – расположены в непосредственной близости от операционного поля. Конструкция электрода с селективной изоляцией наружной поверхности обеспечила направленное воздействие только через внутреннюю рабочую зону, что позволило минимизировать риск термического повреждения возвратного нерва, особенно в области его входа в гортань, и сохранить кровоснабжение паращитовидных желез. Оптимальная 18-сантиметровая длина инструмента обеспечила эффективную работу в ограниченном пространстве при сохранении надежного гемостаза. Следует отметить, что на данный момент отсутствуют крупные рандомизированные исследования, посвященные сравнительному анализу эффективности и безопасности различных модификаций монополярных электродов в тиреоидной и паратиреоидной хирургии.

У 85-летней пациентки с возрастными фиброзными изменениями тканей применение усовершенствованного электрода с изоляционным покрытием «пятки» приобрело особое значение. Конструкция инструмента минимизировала тракцию тканей и исключила паразитные токи, что было критически важно при повышенной хрупкости анатомических структур. В сочетании с системой нейромониторинга InnomedC2 это позволило контролировать состояние нервов после каждого этапа коагуляции, полностью соответствуя современным стандартам безопасности. Полученные результаты подтверждаются исследованиями ведущих специалистов [14], доказывающими необходимость нейромониторинга как обязательного компонента операций на щитовидной и паращитовидных железах. Комбинация усовершенствованного инструмента с нейромониторингом обеспечила максимальную безопасность вмешательства у возрастной пациентки, значительно снизив риск ятрогенных повреждений по сравнению со стандартными монополярными инструментами.

### Заключение

В ходе оперативного вмешательства успешно применен инновационный L-образный монополярный электрод, специально разработанный для хирургических вмешательств на щитовидной и паращитовидных железах. Данная технология представляет собой значительный прогресс в тиреоидной хирургии, оптимально сочетая высокую эффективность коагуляции с максимальной безопасностью для пациента. Конструктивные особенности инструмента, включающие селективную электроизоляцию наружной поверхности и «пятки» электрода при сохранении токопроводящей внутренней рабочей зоны, а также оптимальную длину 18 см, обеспечили новые возможности для безопасного проведения операций.

Особую клиническую значимость данная технология продемонстрировала при выполнении левосторонней гемитиреоидэктомии и паратиреоидэктомии у 85-летней пациентки с высоким операционным риском, где традиционные инструменты могли привести к серьезным ятрогенным осложнениям. Ключевые преимущества предложенного решения включают минимизацию риска электроожогов благодаря направленному воздействию, возможность прецизионной работы вблизи возвратного гортанного нерва и паращитовидных желез, снижение механической нагрузки на ткани и полное соответствие современным стандартам безопасной хирургии.

Применение данного усовершенствованного электрода открывает новые перспективы в развитии безопасной хирургии щитовидной и паращитовидной желез. Для полной оценки потенциала методики требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение долгосрочных результатов. Широкое внедрение этой технологии в клиническую практику позволит существенно снизить риск интраоперационных осложнений и улучшить результаты лечения пациентов, особенно в сложных клинических случаях.

### Список литературы / References

1. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
2. Ziaeean B., Sohrabi-Nazari S. Huge parathyroid adenoma with dysphagia presentation; A case report from Southern Iran. *Iran. J. Med. Sci.* 2016;41(5):446–449.
3. Lee S.Y., Pearce E.N. Hyperthyroidism: A review. *JAMA*. 2023;330(15):1472–1483. doi: 10.1001/jama.2023.19052
4. Corso C., Gomez X., Sanabria A., Vega V., Dominguez L.C., Osorio C. Total thyroidectomy versus hemithyroidectomy for patients with follicular neoplasm. A cost-utility analysis. *Int. J. Surg.* 2014;12(8):837–842. doi: 10.1016/j.ijso.2014.07.005
5. Cooper D., Kaur R., Ayeni F.E., Eslick G.D., Edirimanne S. Hypothyroidism after hemithyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid Res.* 2024;17(1):18. doi: 10.1186/s13044-024-00200-z
6. Jeppesen K., Moos C., Holm T., Pedersen A.K., Skjøt-Arkil H. Risk of hematoma after hemithyroidectomy in an outpatient setting: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022;279(8):3755–3767. doi: 10.1007/s00405-022-07312-y
7. Beka E., Hanna H., Olofsson P., Gimm O. Hemithyroidectomy, does the indication influence the outcome? *Langenbecks Arch. Surg.* 2023;409(1):1. doi: 10.1007/s00423-023-03168-w
8. Jasaitis K., Maleckas A., Marcinkevičienė V., Daukšienė D., Krasauskas V., Aleksaitė A., Grikytė I., Daukša A. HRQOL after endoscopic transaxillary gasless hemithyroidectomy. *Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne*. 2023;18(2):264–271. doi: 10.5114/wiitm.2023.126447
9. Song C.M., Bang H.S., Kim H.G., Park H.J., Tae K. Health-related quality of life after transoral

robotic thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2021;170(1):99–105. doi: 10.1016/j.surg.2021.02.042

10. Nguyen H.X., Nguyen L.T., Nguyen H.V., Nguyen H.X., Trinh H.L., Nguyen T.X., Le Q.V. Comparison of transoral thyroidectomy vestibular approach and unilateral axillobreast approach for endoscopic thyroidectomy: A prospective cohort study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2021;31(1):11–17. doi: 10.1089/lap.2020.0272

11. Abt N.B., Puram S.V., Kamani D., Modi R., Randolph G.W. Neuromonitored thyroid surgery: optimal stimulation based on intraoperative EMG response features. *Laryngoscope*. 2020;130(12):E970–E975. doi: 10.1002/lary.28613

12. Ермаков В.В., Соловьев М.М., Петлин Г.Ф. Монополярный электрохирургический инструмент. Пат. РФ 2428949; опублик. 20.09.2011.

Ermakov V.V., Solovyov M.M., Petlin G.F. Monopolar electrosurgical instrument. Patent RF 2428949; published 20.09.2011. [In Russian].

13. Павленко П.П., Гатаулин Р.М., Захаров М.Г., Галимов О.В., Гололобов Ю.Н. Электрод монопо-

лярный с внутренней изоляцией. Пат. РФ 2152230; опублик. 10.07.2000.

Pavlenko P.P., Gataullin R.M., Zakharov M.G., Galimov O.V., Gololobov Yu.N. Monopolar electrode with internal insulation. Patent RF 2152230; published 10.07.2000. [In Russian].

14. Макарьин В.А., Успенская А.А., Алексеев М.А., Горская Н.А., Слепцов И.В., Черников Р.А., Федотов Ю.Н., Тимофеева Н.И., Семенов А.А., Малугов Ю.Н., Бубнов А.Н. Интраоперационный нейромониторинг при оперативных вмешательствах на щитовидной и околощитовидных железах: показания к проведению, методика выполнения. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(2):5–17. doi: 10.14341/serg201625-17

Makarin V.A., Uspenskaya A.A., Alekseev M.A., Gorskaya N.A., Sleptsov I.V., Chernikov R.A., Fedotov Yu.N., Timofeeva N.I., Semenov A.A., Malyugov Yu.N., Bubnov A.N. Intraoperative neuromonitoring in surgical interventions on the thyroid and parathyroid glands: Indications for use and technique of performance. *Endokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery*. 2016;10(2):5–17. [In Russian]. doi: 10.14341/serg201625-17

#### Сведения об авторах:

Айзетулова Гузель Рафаиловна, к.м.н., ORCID: 0009-0008-9597-4145, e-mail: daniyarchik2010@mail.ru

Осипов Владимир Федорович, к.м.н., ORCID: 0009-0004-2409-5734, e-mail: Volod1976@rambler.ru

Балтримас Влада Сергеевна, ORCID: 0009-0000-9374-1577, e-mail: vladabaltrimas3012@gmail.com

Фролова Анастасия Сергеевна, ORCID: 0009-0001-1118-4998, e-mail: Nasta.Frolova.Flora@yandex.ru

#### Information about the authors:

**Guzel R. Aizetullova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0008-9597-4145, e-mail: daniyarchik2010@mail.ru

**Vladimir F. Osipov**, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0004-2409-5734, e-mail: Volod1976@rambler.ru

**Vlada S. Baltrimas**, ORCID: 0009-0000-9374-1577; e-mail: vladabaltrimas3012@gmail.com

**Anastasia S. Frolova**, ORCID: 0009-0001-1118-4998, e-mail: Nasta.Frolova.Flora@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.08.2025

После доработки 29.09.2025

После повторной доработки 23.03.2026

Принята к публикации 25.03.2026

Received 14.08.2025

Revision received 29.09.2025

Second revision received 23.03.2026

Accepted 25.03.2026

## Клинический случай острого формирования и разрыва церебральной аневризмы у пациентки с аутоиммунным энцефалитом

П.Г. Шнякин<sup>1,2</sup>, Н.В. Исаева<sup>1,2</sup>, Е.В. Лукьянова<sup>2</sup>, Н.В. Литвинюк<sup>1,2</sup>, А.О. Гаврилова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup>Краевая клиническая больница  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

### Резюме

Церебральные аневризмы могут формироваться на фоне инфекционно-воспалительных процессов, приводящих к повреждению стенки мозговой артерии. В научной литературе они называются «инфекционными» и в большинстве наблюдений встречаются у пациентов с бактериальным эндокардитом, при этом могут развиваться на фоне любых бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Наиболее часто локализуются на дистальных ветвях средней мозговой артерии, реже на задней и передней мозговых артериях. Инфекционные аневризмы могут формироваться в короткие сроки и наиболее часто манифестируют разрывом с субарахноидальным и/или внутримозговым кровоизлиянием. **Материал и методы.** В статье представлен клинический случай пациентки с аутоиммунным энцефалитом, осложнившимся формированием и разрывом крупной аневризмы. **Результаты.** Аневризма сформировалась менее чем за месяц наблюдения за пациенткой и локализовалась в дистальном сегменте задней мозговой артерии, что характерно для инфекционных аневризм, однако по данным обследований подтвердить инфекционный характер энцефалита не удалось. Выполнено рентгенэндоваскулярное выключение аневризмы вместе с несущей артерией с удовлетворительным клиническим исходом. **Заключение.** Формирование инфекционных аневризм может быть стремительным с наиболее частой манифестацией субарахноидальным кровоизлиянием. Наличие менингеальной симптоматики или обнаружение церебрального кровоизлияния при помощи нейровизуализации у больных с инфекционно-воспалительными процессами прежде всего требует особого внимания к возможному развитию инфекционных аневризм на дистальных участках мозговых артерий.

**Ключевые слова:** инфекционная аневризма, субарахноидальное кровоизлияние, энцефалит.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Гаврилова А.О., e-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru

**Для цитирования.** Шнякин П.Г., Исаева Н.В., Лукьянова Е.В., Литвинюк Н.В., Гаврилова А.О. Клинический случай острого формирования и разрыва церебральной аневризмы у пациентки с аутоиммунным энцефалитом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):138–147. doi: 10.18699/SSMJ20260314

## Clinical case of acute formation and rupture of cerebral aneurysm in a patient with autoimmune encephalitis

P.G. Shnyakin<sup>1,2</sup>, N.V. Isaeva<sup>1,2</sup>, E.V. Lukyanova<sup>2</sup>, N.V. Litvinyuk<sup>1,2</sup>, A.O. Gavrilova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3a

## Abstract

Cerebral aneurysms can form against the background of infectious and inflammatory processes leading to local inflammation and damage to the cerebral artery wall. In the scientific literature, such aneurysms are called “infectious”, and in most cases, they occur in patients with bacterial endocarditis, while they can develop against the background of any bacterial, viral and fungal infections. They are most often localized on the distal branches of the middle cerebral artery, less often on the posterior and anterior cerebral arteries. Infectious aneurysms can form in a short period of time and most often manifest as rupture with subarachnoid and/or intracerebral hemorrhage. **Material and methods.** The article presents a clinical case of a patient with autoimmune encephalitis, complicated by the formation and rupture of a large aneurysm. **Results.** The aneurysm formed in less than a month of observation of the patient and was localized in the distal segment of the posterior cerebral artery, which is typical for infectious aneurysms, however, according to the examination data, it was not possible to confirm the infectious nature of encephalitis. X-ray endovascular closure of the aneurysm along with the supporting artery was performed with a satisfactory clinical outcome. **Conclusions.** The formation of infectious aneurysms can be rapid, with the most frequent manifestation being subarachnoid hemorrhage. The presence of meningeal symptoms or the detection of cerebral hemorrhage by neuroimaging in patients with infectious and inflammatory processes, first of all, requires special attention to the possible development of infectious aneurysms in the distal areas of the cerebral arteries.

**Key words:** infectious aneurysm, subarachnoid hemorrhage, encephalitis.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Gavrilova A.O., e-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru

**Citation.** Shnyakin P.G., Isaeva N.V., Lukyanova E.V., Litvinyuk N.V., Gavrilova A.O. Clinical case of acute formation and rupture of cerebral aneurysm in a patient with autoimmune encephalitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):138–147. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260314

## Введение

Инфекционные аневризмы (ИА) в общей структуре церебральных аневризм встречаются в 0,5–6,5 % случаев [1–3]. По своей этиологии могут быть бактериальными, грибковыми и вирусными. Наиболее часто наблюдаются у пациентов с инфекционным эндокардитом [4–7], намного реже встречаются микотические аневризмы, в основном на фоне грибкового поражения костей основания черепа и контактного поражения артерий виллизиевого круга [8–10]. В период ковидной эпидемии опубликованы наблюдения острого образования аневризм на фоне вирусного поражения стенки церебральных артерий [11–13].

Патогенез ИА связан с локальным воспалением стенки артерии, потерей упругоэластичных свойств и дилатации, поэтому большинство аневризм по своему строению являются фузиформными. По некоторым данным, патогенез ИА связан с инфекционным повреждением эндотелия, запускающим процесс диссекции, т. е. аневризмы являются диссекционными [1, 4, 7, 14]. Временной период образования ИА точно не известен, тем не менее большинство исследователей указывают, что они формируются в краткие сроки, иногда в течение одних суток [2, 3, 6, 13, 14]. Все авторы, наблюдающие пациентов с ИА, сходятся во мнении, что они имеют высокий риск разрыва, поэтому непредсказуемы в течении и требуют срочного выключения из кровотока. Хотя имеют-

ся данные об успешном лечении ИА без разрыва антибактериальными препаратами, с уменьшением их размеров и даже полным исчезновением в динамике, большинство авторов считает, что ИА необходимо оперировать в силу высокого риска разрыва [1, 3, 5, 15–19]. Исходы лечения в группе пациентов с разрывами ИА часто неудовлетворительны. Это обусловлено сочетанием основной болезни, на фоне которой развилась ИА, и субарахноидальным кровоизлиянием [1, 5, 7, 13].

## Материал и методы

Ниже представлено собственное клиническое наблюдение острого формирования и разрыва ИА дистального сегмента задней мозговой артерии (ЗМА) у пациентки с аутоиммунным энцефалитом.

Пациентка Л., 53 года, находилась на стационарном лечении в межрайонной больнице с 04.04.25 по 17.04.25 с диагнозом: Острый серозный неуточненный (повторный) энцефалит от 03.04.2025, среднетяжелое течение, с умеренной общемозговой симптоматикой, с синдромом угнетения сознания до легкого оглушения, с развитием острых когнитивных нарушений в дебюте. Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь 3-й стадии, риск 4. Реконвалесцент новой коронавирусной инфекции, лабораторно подтвержденной 07.10.2024. Поздний восстановительный период перенесенного ишемического

инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (лСМА) неизвестной давности (сентябрь 2024 г.), подтип не уточнен, с легкой дизартрией, острыми когнитивными расстройствами (эмоциональная сфера, память). Острый вирусный энцефалит неуточненный средней степени тяжести от сентября 2024 г. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, неактивная форма. Латентная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа. Ушиб мягких тканей лобной области справа от 04.04.2025.

Из анамнеза известно, что пациентка заболела остро 03.04.2025: отмечено появление когнитивных нарушений, дезориентации, стала адинамичной, вялой. 04.04.2025 упала дома, получила подкожную гематому в области лба справа, супругом вызвана бригада скорой помощи. Осмотрена в травмпункте, выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, направлена к неврологу. При осмотре температура тела в норме, артериальное давление 110/80 мм рт. ст. Лабораторно: содержание С-реактивного белка 6,4 мг/л, лейкоцитов  $9,6 \times 10^9$ /л. В неврологическом статусе: ригидность затылочных

мышц 2 см, симптом Кернига 160°. Экспресс-тест на COVID-19 отрицательный. Госпитализирована в отделение общей неврологии районной больницы. Выполнена люмбальная пункция: содержание общего белка 0,165 г/л, глюкозы 3,5 ммоль/л, лактата 2,5 ммоль/л, цитоз 23,0 клеток/мкл (нейтрофилы – 27 % лимфоциты – 73 %).

10.04.2025 выполнена МРТ головного мозга, показавшая многоочаговое поражение обоих полушарий головного мозга, наиболее вероятно, инфекционного генеза (рис. 1). Проведена телемедицинская консультация с неврологами краевого учреждения 3-го уровня, выставлен диагноз: Острый вирусный (неуточненный) менингоэнцефалит. Рекомендованы контроль люмбальной пункции (общий анализ, бакпосев, ПЦР к вирусам простого герпеса, Эпштейна – Барр, клещевого энцефалита, клещевого боррелиоза, цитомегаловирусу, и взятие сыворотки крови на вирусологию. Рекомендации по диагностике не выполнены. Также рекомендована противовирусная терапия ацикловиром с мембраностабилизирующей целью – дексаметазон 8 мг со снижением, нейрометаболическая терапия, на фоне которой в

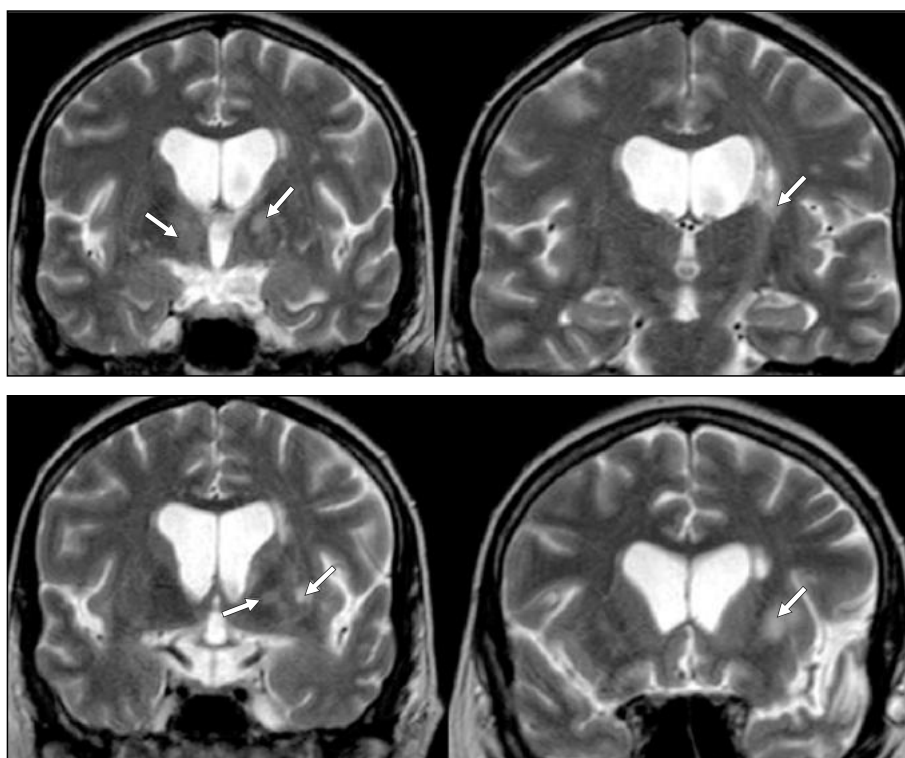


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Л. в режиме T2-ВИ. В области подкорковых ядер обеих полушарий определяются множественные очаги гиперинтенсивной плотности (указаны белыми стрелками)

Fig. 1. MRI of patient L.'s brain in T2-WI mode. Multiple foci of hyperintensive density are detected in the subcortical nuclei of both hemispheres (indicated by white arrows)

состоянии с положительной динамикой, регрессом неврологической симптоматики пациентка выписана домой.

С 29.04.25 ухудшение состояния в виде угнетения сознания, нарастания вялости, адинамичности; была найдена лежащей на полу возле дивана без сознания. Повторно госпитализирована в межрайонную больницу с диагнозом: повторный ишемический инсульт в бассейне лСМА от 29.04.25 неуточненного генеза, с выраженным правосторонним гемипарезом, с гемигипестезией справа, с легкой общемозговой симптоматикой, развитием острых когнитивных нарушений. Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь 3-й стадии, риск 4. Сопутствующее заболевание: состояние реконвалесцента после перенесенной новой коронавирусной инфекции (лабораторно подтверждена 07.10.2024, легкой степени тяжести). Поздний восстановительный период перенесенного ишемического инсульта в бассейне лСМА неизвестной давности (сентябрь 2024 г.), подтип неуточнен, с легкой дизартрией, острыми когнитивными нарушениями (эмоциональная сфера, память). Острый вирусный энцефалит неуточненный средней степени тяжести от сентября 2024 г. ЦМВ-инфекция, неактивная форма. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа, неактивная форма.

Повторно проведена телемедицинская консультация неврологом краевой клинической больницы (ККБ), принято решение о перетранспортировке в ККБ с целью дообследования, уточнения диагноза и тактики ведения.

## Результаты

При поступлении в ККБ: сознание ясное, заторможена, адинамична. Контакт затруднен – отвечает на вопросы избирательно, односложно, замедленно. Ориентирована в собственной личности, месте. Когнитивное снижение. Глазные щели D=S. Зрачки D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Сглажена носогубная складка справа. Язык по средней линии. Глоточный рефлекс высокий. Рефлексы орального автоматизма положительные. Мышечная сила в левых конечностях 5 баллов во всех сегментах, в правых – 0 баллов. Сухожильные рефлексы с верхних конечностей D>S, с нижних конечностей D>S. Симптом Бабинского справа. Мышечный тонус в правой руке повышен по спастическому типу с формированием паттерна спастичности, в правой ноге ближе к низкому. Болевая гипестезия в правой нижней конечности. Складывается впечатление о неглект-синдроме справа. Координаторные пробы справа не выполняет, слева не

уверенно. Менингеальных знаков нет. Мочепускание самостоятельное, в памперс.

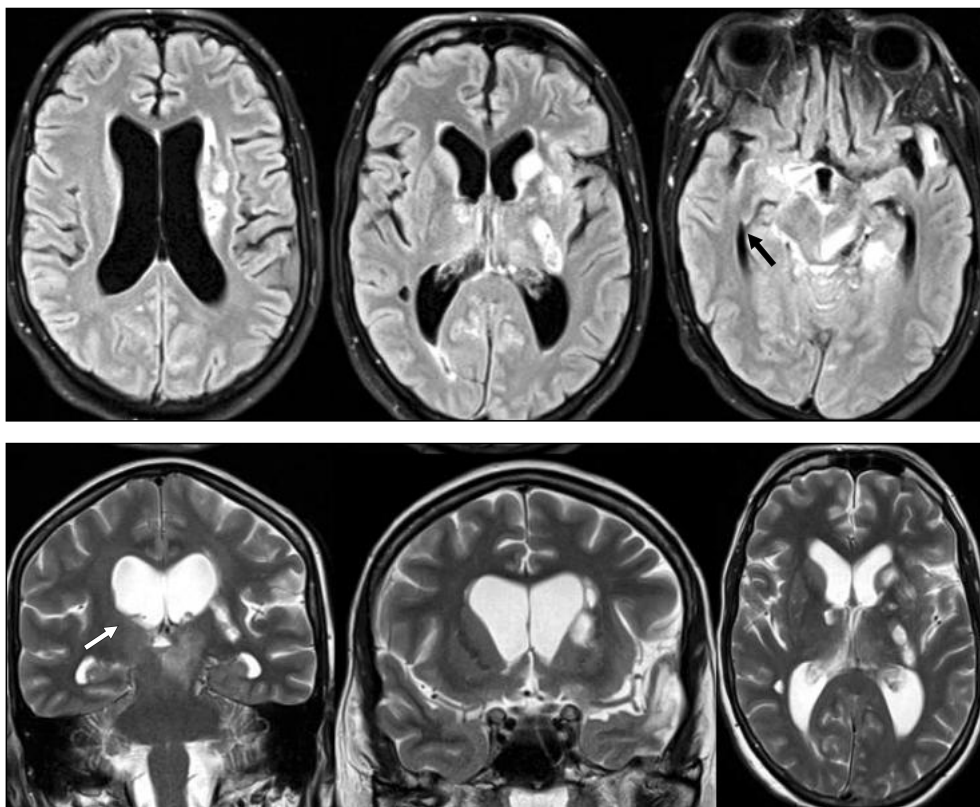
С учетом жалоб, данных анамнеза, соматического и неврологического осмотра, результатов обследований выставлен диагноз: Аутоиммунный энцефалит с выраженными когнитивными нарушениями, центральной гемиплегией справа, неглект-синдромом справа, нижней моногипестезией справа, общемозговой симптоматикой, полной зависимостью от посторонней помощи и ухода, прогрессирующее рецидивирующее течение, с ухудшением от 27.05.2025 с развитием серозного (вероятно, асептического) лептоменингита, вторичного церебрального васкулита (в виде множественных постишемических очагов в подкорковых ядрах обоих больших полушарий, в левой ножке мозга), обострение.

27.05.2025 выполнена МРТ головного мозга. В области подкорковых ядер обоих больших полушарий определяются множественные постишемические очаги неправильной формы макросимальным размером до 1 см, на фоне которых в левой ножке мозга визуализируется фокус подострой ишемии размерами 1,8×1,6×0,7 см (рис. 2). Кроме того, обращает на себя внимание округлое образование в задних отделах обхватывающей цистерны (пинеальная область) (рис. 3, а). При пересмотре МРТ от 10.04.2025 в данной зоне патологии не выявлено (рис. 3, б).

Заподозрена аневризма ЗМА, назначена МСКТ-ангиография. За это время произошло ухудшение клинического состояния с угнетением уровня бодрствования до глубокого оглушения. По данным МСКТ, в нативном режиме определяется кровь в области базальных цистерн (рис. 4, а), по данным МСКТ-ангиографии выявлена аневризма Р3-сегмента ЗМА (рис. 4, б).

В срочном порядке проконсультирована рентгенохирургической службой. Выставлены показания к церебральной ангиографии с прицелом на рентгенэндоваскулярную окклюзию аневризмы. Выполнена селективная катетеризация и ангиография левой позвоночной артерии. Определяется мешотчатая аневризма Р3-сегмента левой ЗМА, округлой формы, до 11×8 мм. Учитывая локализацию, размер, генез аневризмы, риск повторного разрыва, выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия (деструктивная) афферентной ветви (Р3-сегмент ЗМА) аневризмы одной отделяемой микроспиралью Ахium 2 мм×2 см (рис. 5).

В послеоперационном периоде пациентка продолжала восстановительное лечение в неврологическом отделении. По результатам обследований (включая ликвор на олигоклональные IgG, фенотипирование лимфоцитов ликвора, антитела к нативной ДНК, кардиолипинам и бета-глико-



**Рис. 2.** МРТ головного мозга пациентки Л. в режимах FLAIR и T2-ВИ. В области подкорковых ядер обеих полушарий определяются множественные очаги, в области левой ножки мозга определяется очаг подострой ишемии (указан белой стрелкой)

**Fig. 2.** MRI of patient L.'s brain in FLAIR and T2-WI modes. Multiple foci are detected in the area of the subcortical nuclei of both hemispheres, and a focus of subacute ischemia is detected in the area of the left cerebral peduncle (indicated by a white arrow)

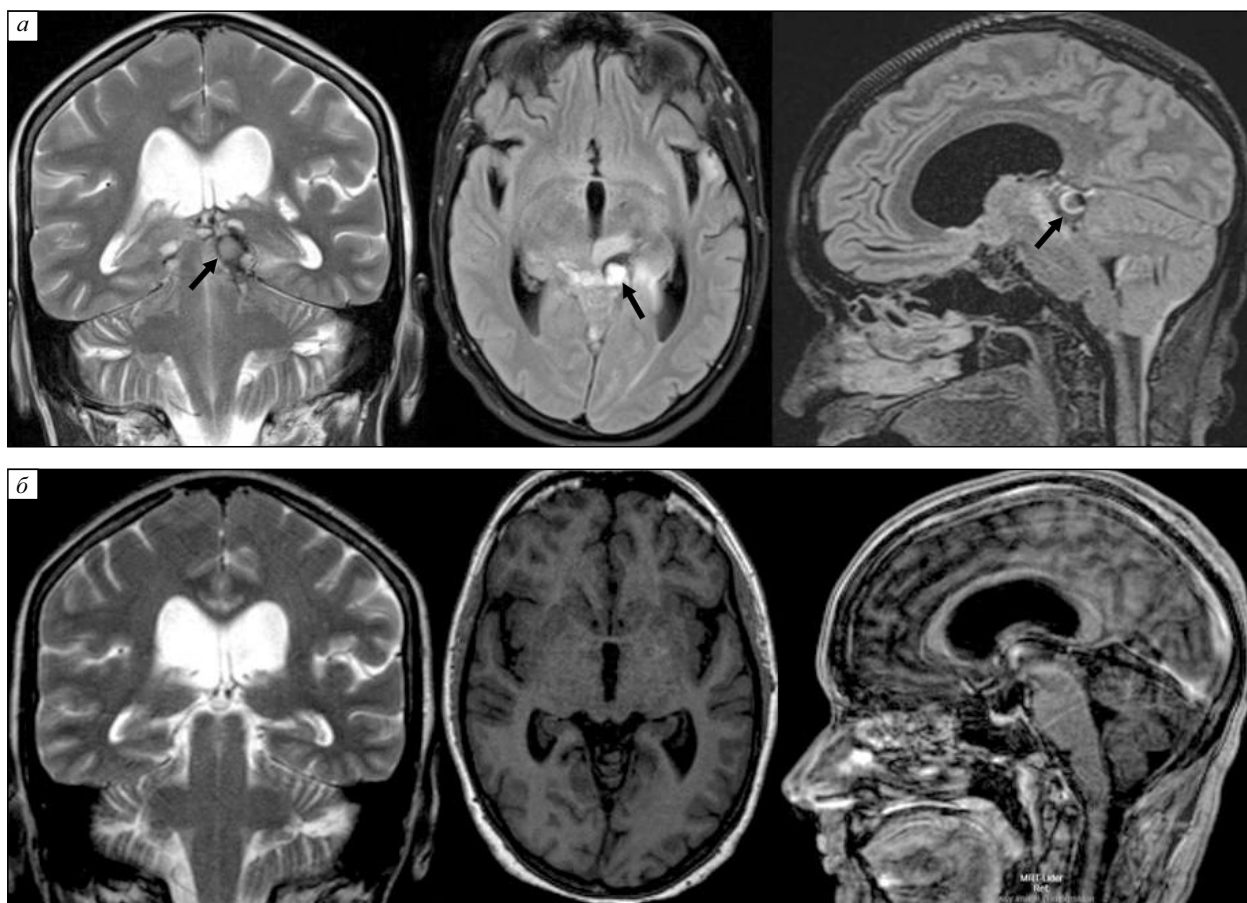
протеинам, кровь на аквапорин-4 и др.) проведен консилиум совместно с нефрологом, инфекционистом, нейрохирургом, установлен диагноз: Аутоиммунный энцефалит с выраженными когнитивными нарушениями, центральной гемиплегией справа, неглект-синдромом справа, нижней моногипестезией справа, общемозговой симптоматикой, полной зависимостью от посторонней помощи и ухода, прогрессирующее рецидивирующее течение, с ухудшением от 27.05.2025 с развитием серозного (вероятно, асептического) лептоменингита, вторичного церебрального васкулита (в виде множественных постишемических очагов в подкорковых ядрах обоих больших полушарий, в левой ножке мозга), обострение.

Осложнение: ИА Р3-сегмента левой ЗМА с периневризматическим субдуральным кровоизлиянием 27.05.2025. Тромбоз прямого синуса. Вторичная ишемия в левой ножке мозга в левой задней мозговой артерии, подострая стадия, с ухудшением от 30.05.2025, с формированием

зоны ишемии в медиальных отделах затылочной доли слева, с развитием бессудорожного симптоматического эпилептического билатерального приступа от 30.05.2025.

Сопутствующий: Гипертоническая болезнь 3-й стадии, риск 4. Реконвалесцент новой коронавирусной инфекции, лабораторно подтвержденной 07.10.2024, легкой степени тяжести (эпидпоказания). Поздний восстановительный период перенесенного ишемического инсульта в бассейне лСМА неизвестной давности (сентябрь 2024 г.), подтип неуточнен, с легкой дизартрией, острыми когнитивными расстройствами (эмоциональная сфера, память). Острый вирусный энцефалит неуточненный средней степени тяжести от сентября 2024 г., ЦМВ-инфекция, неактивная форма. Латентная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа. Ушиб мягких тканей лобной области справа от 04.04.2025.

Операция: селективная эмболизация ЗМА от 28.05.25.



**Рис. 3.** МРТ головного мозга пациентки Л. в режимах T2-ВИ, FLAIR и T1-ВИ, выполненные 27.05.2025 (а), в задних отделах обхватывающей цистерны, прилежа к левой ножке мозга, определяется округлое образование (стрелки) и 10.04.2025 (б), на уровне обхватывающей цистерны патологии не определяется

**Fig. 3.** MRI of patient L.'s brain in T2-WI, FLAIR and T1-WI modes, completed on May 27, 2025 (a), in the posterior sections of the encircling cistern, adjacent to the left cerebral peduncle, a rounded formation is detected (arrows) and on April 10, 2025 (b), pathology is not detected at the level of the encircling cistern

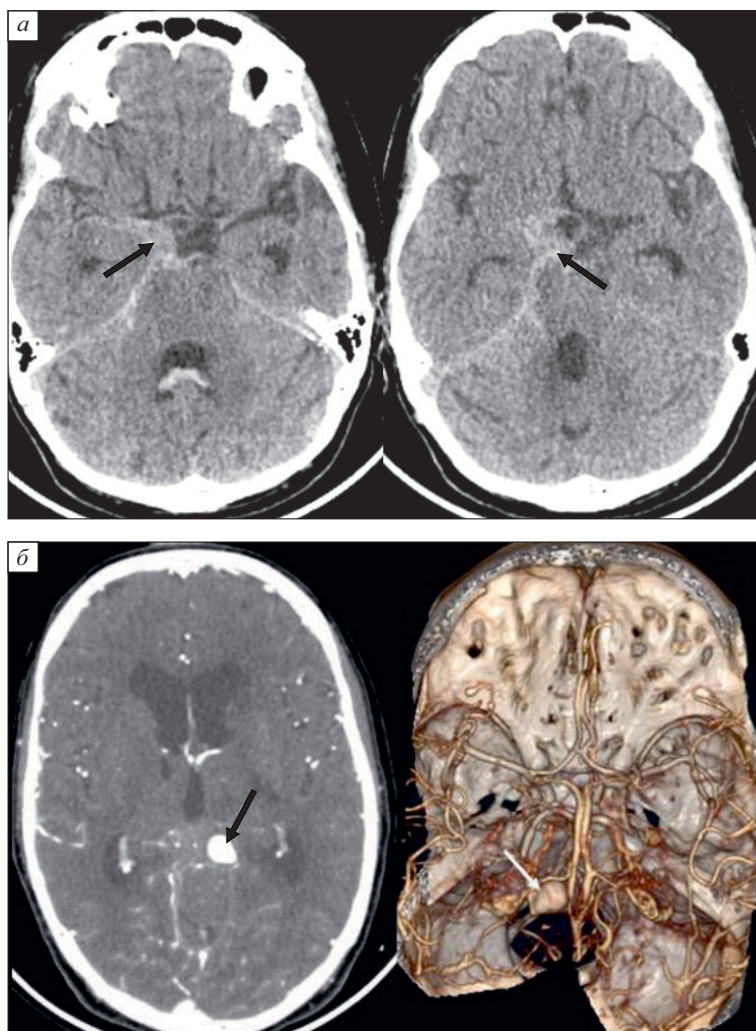
В дополнение к проводимой терапии пациентке был назначен преднизолон: внутривенно капельно в дозе 150 мг № 5, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 40 мг/сут. На фоне лечения в состоянии с положительной динамикой: сознание ясное, уменьшение речевых и двигательных нарушений. В анализе ликвора в динамике регресс цитоза, эритроцитов нет, содержание белка 0,49 г/л. Переведена 09.06.2025 в отделение медицинской реабилитации на 2-й этап реабилитационного лечения.

### Обсуждение

В представленном клиническом случае есть несколько факторов, подтверждающих инфекционный генез аневризмы: 1) расположение на дистальном сегменте ЗМА вне зон бифуркации; 2) формирование и рост до 15 мм в срок не более од-

ного месяца; 3) наличие воспалительного заболевания ЦНС (энцефалит). Однако инфекционный возбудитель энцефалита в ходе проведенного дополнительного обследования не идентифицирован, и пациентка лечилась с диагнозом «аутоиммунный энцефалит». В связи с этим говорить об ИА можно только по косвенным признакам.

Следует отметить, что заподозрить аневризму у данной пациентки было непросто, и выявленное образование в области обхватывающей цистерны рентгенологами первично дифференцировалось с менингиомой свободного края намета мозжечка. Однако сигнальные характеристики образования при МРТ не соответствовали менингиоме, и было высказано предположение о его сосудистом происхождении. Сложность дифференциальной диагностики связана также с тем, что при сравнении снимков с МРТ месячной давности в данной зоне патология не выявлена, а так как ИА являются



**Рис. 4.** МСКТ головного мозга (а), признаки субарахноидального кровоизлияния в базальных цистернах (стрелка) и МСКТ-ангиография пациентки Л. (б), определяется аневризма Р3-сегмента правой задней мозговой артерии (стрелка)

**Fig. 4.** MSCT of the brain (a), signs of subarachnoid hemorrhage in the basal cisterns (arrow) and MSCT-angiography of patient L. (б), an aneurysm of the P3 segment of the right posterior cerebral artery is detected (arrow)

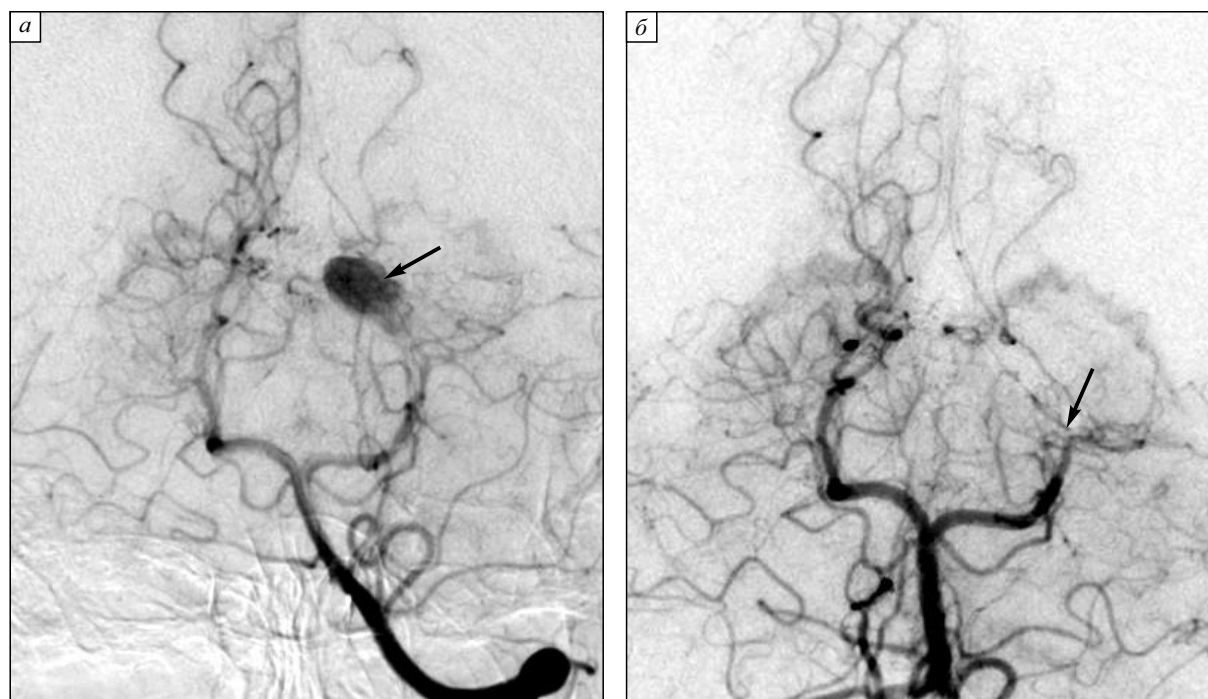
весьма редким осложнением инфекционно-воспалительных заболеваний, специалисты не нацелены на данную патологию.

За время, пока осуществлялась диагностика, у пациентки произошел разрыв ИА. Это еще раз подчеркивает факт, отмеченный многими авторами, что ИА имеют очень высокий риск разрыва и должны быть выключены из кровотока в кратчайшие сроки после их выявления [1, 3, 5, 10, 15, 16]. Аневризма располагалась в Р3-сегменте ЗМА, труднодоступном для открытой хирургии, в связи с чем в первую очередь рассматривался рентгенэндоваскулярный способ ее выключения из кровотока. Учитывая фузиформный характер аневризмы, а также локализацию в дистальном сегменте ЗМА, принято решение о проведении

деструктивной операции – выключении образования вместе с несущей артерией. В послеоперационном периоде нарастания неврологического дефицита не отмечено. Ряд авторов также отмечают, что наиболее часто при дистальных ИА приходится выполнять деструктивные вмешательства, которые, учитывая наличие коллатерального кровотока на данном уровне, в большинстве случаев не сопровождаются ишемическими осложнениями [15–17, 19].

### Заключение

ИА являются редким, но жизнеугрожающим осложнением некоторых церебральных и системных воспалительных заболеваний. В основе патогенеза ИА лежит локальное воспаление стенки



**Рис. 5.** Церебральная ангиография пациентки Л., прямая проекция, состояние до (а – определяется аневризма P3-сегмента ЗМА размером 1,5 см (стрелка)) и после установки микроспиралей в афферентную ветвь (суперселективная деструктивная эмболизация) (б)

**Fig. 5.** Cerebral angiography of patient L., direct projection, the state before (a; an aneurysm of the P3 segment of the posterior cerebral artery measuring 1.5 cm (arrow) is determined) and after the installation of microspirals in the afferent branch (superselective destructive embolization) (arrow) (b)

церебральной артерии с ее дилатацией и, возможно, диссекцией, приводящей к образованию тонкостенной фузиформной аневризмы. Формирование таких аневризм может происходить в короткие сроки с наиболее частой манифестацией субарахноидальным кровоизлиянием. Появление менингеальной симптоматики или выявление церебрального кровоизлияния по данным нейровизуализации у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями в первую очередь должно настораживать в отношении возможности образования ИА на дистальных сегментах мозговых артерий.

### Список литературы/ References

1. Alawieh A., Chaudry M.I., Turner R.D., Turk A.S., Spiotta A.M. Infectious intracranial aneurysms: a systematic review of epidemiology, management, and outcomes. *J. Neurointerv. Surg.* 2018;10(7):708–716. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013603
2. Allen L.M., Fowler A.M., Walker C., Derdeyn C.P., Nguyen B.V., Hasso A.N., Ghodke B.V., Zipfel G.J., Cross D.T. 3rd, Moran C.J. Retrospective review of cerebral mycotic aneurysms in 26 patients:

focus on treatment in strongly immunocompromised patients with a brief literature review. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013;34(4):823–827. doi: 10.3174/ajnr.A3302

3. Ducruet A.F., Hickman Z.L., Zacharia B.E., Narula R., Grobelny B.T., Gorski J., Connolly E.S. Jr. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg. Rev.* 2010;33(1):37–46. doi: 10.1007/s10143-009-0233-1

4. Данилов А.И., Козлов С.Н., Сливкин М.Д. Неврологические осложнения инфекционного эндокардита. *Клин. фармакол. и терапия.* 2020;29(1):48–52. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-48-52

5. Danilov A.I., Kozlov S.N., Slivkin M.D. Neurological complications of infective endocarditis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2020;29(1):48–52. [In Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-48-52

6. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M., Fukui K., Suzuki Y., Fukuda I. Infective endocarditis with cerebrovascular complications: timing of surgical intervention. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012;14(1):26–30. doi: 10.1093/icvts/ivr038

7. Glucksman A., Naut E. Cerebral aneurysm from *Cardiobacterium hominis* endocarditis. *Conn. Med.* 2016;80(5):297–300.
8. Jiad E., Gill S.K., Krutikov M., Turner D., Parkinson M.H., Curtis C., Werring D.J. When the heart rules the head: ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage complicating infective endocarditis. *Pract. Neurol.* 2017;17(1):28–34. doi: 10.1136/practneurol-2016-001469
9. Masago A., Fukuoka H., Yoshida T., Majima K., Tada T., Nagai H. Intracranial mycotic aneurysm caused by *Aspergillus* – case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 1992;32(12):904–907. doi: 10.2176/nmc.32.904
10. Azar M.M., Assi R., Patel N., Malinis M.F. Fungal mycotic aneurysm of the internal carotid artery associated with sphenoid sinusitis in an immunocompromised patient: A case report and review of the literature. *Mycopathologia*. 2016;181(5-6):425–433. doi: 10.1007/s11046-015-9975-1
11. Kusumi M., Oka H., Kimura H., Yamazaki H., Kondo K., Kumabe T. Fatal fungal aneurysm rupture due to aspergillosis after craniopharyngioma removal via endoscopic endonasal surgery: case report and comparison with seven reported patients. *NMC Case Rep. J.* 2022;9:217–223. doi: 10.2176/jns-nmc.2022-0053
12. Dodd W.S., Jabbour P.M., Sweid A., Tjoumakaris S., Gooch M.R., Al Saiegh F., Hasan D.M., Starke R.M., Kan P.T., Polifka A.J., Laurent D., Busl K.M., Ghosh R., Hoh B.L., Chalouhi N. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case series. *World Neurosurg.* 2021;153:e259–e264. doi: 10.1016/j.wneu.2021.06.092
13. Rustemi O., Raneri F., Iannucci G., Volpin L., Segna A. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a SARS-CoV-2 positive testing: casual or causal? *Br. J. Neurosurg.* 2022;36(2):293–294. doi: 10.1080/02688697.2020.1787343
14. Savić D., Alsheikh T.M., Alhaj A.K., Lazovic L., Alsarraf L., Bosnjakovic P., Yousef W. Ruptured cerebral pseudoaneurysm in an adolescent as an early onset of COVID-19 infection: case report. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2020;162(11):2725–2729. doi: 10.1007/s00701-020-04510-7
15. John S., Walsh K.M., Hui F.K., Sundararajan S., Silverman S., Bain M. Dynamic angiographic nature of cerebral mycotic aneurysms in patients with infective endocarditis. *Stroke*. 2016;47(1):e8–e10. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011198
16. Esenkaya A., Duzgun F., Cinar C., Bozkaya H., Eraslan C., Ozgiray E., Oran I. Endovascular treatment of intracranial infectious aneurysms. *Neuroradiology*. 2016;58(3):277–284. doi: 10.1007/s00234-015-1633-2
17. Fusco M.R., Stapleton C.J., Griessenauer C.J., Thomas A.J., Ogilvy C.S. Endovascular treatment of intracranial infectious aneurysms in eloquent cortex with super-selective provocative testing: Case series and literature review. *Interv. Neuroradiol.* 2016;22(2):148–152. doi: 10.1177/1591019915617326
18. Matsubara N., Miyachi S., Izumi T., Yamanouchi T., Asai T., Ota K., Wakabayashi T. Results and current trends of multimodality treatment for infectious intracranial aneurysms. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2015;55(2):155–162. doi: 10.2176/nmc.2014-0197
19. Ohtake M., Tateishi K., Ikegaya N., Iwata J., Yamanaka S., Murata H. Initial treatment strategy for intracranial mycotic aneurysms: 2 case reports and literature review. *World Neurosurg.* 2017;106:1051.e9–1051.e16. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.016
20. Singla A., Fargen K., Blackburn S., Neal D., Martin T.D., Hess P.J., Beaver T.M., Klodell C.T., Hoh B. National treatment practices in the management of infectious intracranial aneurysms and infective endocarditis. *J. Neurointerv. Surg.* 2016;8(7):741–746. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011834

**Сведения об авторах:**

**Шнякин Павел Геннадьевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6321-4557, e-mail: shnyakinpavel@mail.ru

**Исаева Наталья Викторовна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8323-7411, e-mail: nv\_isaeva@mail.ru

**Лукьянова Елена Валентиновна**, ORCID: 0000-0001-9186-9753, e-mail: a.luk@mal.ru

**Литвинюк Никита Владимирович**, ORCID: 0000-0002-0630-7244, e-mail: nikita.litvinyuk@list.ru

**Гаврилова Анна Олеговна**, ORCID: 0009-0000-4511-5774, e-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Pavel G. Shnyakin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6321-4557,

e-mail: shnyakinpavel@mail.ru

**Natalya V. Isaeva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8323-7411,

e-mail: nv\_isaeva@mail.ru

**Elena V. Lukyanova**, ORCID: 0000-0001-9186-9753, e-mail: a.luk@mal.ru

**Nikita V. Litvinyuk**, ORCID: 0000-0002-0630-7244, e-mail: nikita.litvinyuk@list.ru

**Anna O. Gavrilova**, ORCID: 0009-0000-4511-5774, e-mail: anna-gavrilova20@yandex.ru

*Поступила в редакцию 23.08.2025*

*Принята к публикации 16.04.2026*

*Received 23.08.2025*

*Accepted 16.04.2026*

## Влияние проблем с питанием на физический статус у лиц пожилого и старческого возраста

А.А. Трофимова<sup>1</sup>, А.М. Гржибовский<sup>2,3,4</sup>, М.В. Трохова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет Минздрава России  
163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

<sup>2</sup> Университет "РЕАВИЗ"  
198095, г. Санкт-Петербург, ул. Калинина, 8, корп. 2А

<sup>3</sup> Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова  
677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58

<sup>4</sup> Казахский национальный университет им. Аль-Фараби  
Казахстан, 050040, Алматы, пр. Аль-Фараби, 71г

### Резюме

Мальнутриция влияет на соматическое здоровье пожилых пациентов и ухудшает реабилитационный потенциал. До сих пор неизвестно взаимовлияние недостаточного питания и нарушения физического статуса. Цель исследования – изучить связь нутритивного статуса и некоторых гериатрических синдромов у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. **Материал и методы.** Исследование проведено на выборке 479 пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационар. Каждому пациенту проведено комплексное гериатрическое обследование с оценкой параметров физического статуса – нутритивного статуса, скорости ходьбы, баланса, базовой функциональности, риска падений по шкале Морсе, ортостатической гипотензии, хронического болевого синдрома, тест «Встань и иди». **Результаты и их обсуждение.** Скорость ходьбы была снижена у пациентов с риском мальнутриции в большей мере, чем при отсутствии проблем с питанием, все пациенты с мальнутрицией показали сниженную скорость ходьбы. Скорость ходьбы, время пробы баланса, функциональность по шкале Бартел уменьшались в группах с недостаточностью питания и мальнутрицией, время прохождения теста «Встань и иди» увеличивалось. У лиц с высоким риском падений по шкале Морсе присутствовали ассоциации с риском недоедания. Большинство пациентов с хроническим болевым синдромом высокой интенсивности имеют риск недоедания и мальнутрицию. Значение по визуально-аналоговой шкале боли возрастает в группах с риском недоедания и мальнутрицией. Скорость ходьбы увеличивается на 73 % (отношение шансов (ОШ) 1,73; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,13–2,65), время прохождения теста «Встань и иди» уменьшается на 78 % (ОШ 0,22; 95% ДИ 0,04–1,16), индекс Бартел повышается на 139 % (ОШ 2,39; 95 % ДИ 1,53–3,75) с возрастанием значения шкалы оценки питания. **Заключение.** При написании программы индивидуальной реабилитации пожилого пациента необходимо проводить оценку нутритивного статуса и учитывать возможности коррекции мальнутриции и недоедания.

**Ключевые слова:** старческая астения, пожилые, мальнутриция, скорость ходьбы, риск падений, хроническая боль, ортостатическая гипотензия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарность.** Мы благодарим заведующую региональным гериатрическим центром Архангельской области Надежду Михайловну Слюсар за помощь в сборе данных.

**Автор для переписки.** Трофимова А.А., e-mail: aa.trofimova@mail.ru

**Для цитирования.** Трофимова А.А., Гржибовский А.М., Трохова М.В. Влияние проблем с питанием на физический статус у лиц пожилого и старческого возраста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):148–155. doi: 10.18699/SSMJ20260315

## Influence of nutrition problems on physical status in elderly and senile persons

A.A. Trofimova<sup>1</sup>, A.M. Grjibovski<sup>2,3,4</sup>, M.V. Trokhova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University of Minzdrav of Russia  
163069, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51

<sup>2</sup> Private University "REAVIZ"  
198095, Saint Petersburg, Kalinina st., 8/2A

<sup>3</sup> North-Eastern Federal University  
677000, Yakutsk, Belinsky st., 58

<sup>4</sup> Al-Farabi Kazakh National University  
Kazakhstan, 050040, Almaty, Al-Farabi ave., 71

### Abstract

Malnutrition affects the somatic health of elderly patients and worsens their rehabilitation potential. The interaction between malnutrition and impaired physical status is still unknown. The aim of the study was to examine the association between nutritional status and selected geriatric syndromes in hospitalized elderly patients. **Material and methods.** The study was conducted on a sample of 479 elderly and senile patients admitted in a hospital. Each patient underwent a comprehensive geriatric examination with an assessment of physical status parameters: nutritional status, walking pace, balance, basic functionality, the risk of falls by Morse Scale, orthostatic hypotension, chronic pain syndrome, the "Time up and go" test. **Results and discussion.** Walking pace was reduced in patients at risk of malnutrition to a greater extent than in those without nutritional problems, all patients with malnutrition showed reduced walking pace. The walking pace, balance test times, and Barthel scale performance decreased in the malnutrition and risk-malnutrition groups. The time to complete the Timed Up and Go test increased. Patients at high risk of falls according to the Morse scale, with high-intensity chronic pain syndrome are at risk of malnutrition and malnutrition. The visual analog pain scale value increases in groups at risk of malnutrition and malnutrition. Walking pace increased by 73 % (odds ratio (OR) 1.73; 95% confidence interval (95 % CI) 1.13–2.65), time to complete the Timed Up and Go test decreased by 78 % (OR 0.22; 95% CI 0.04–1.16), the Barthel Index increased by 139 % (OR 2.39; 95 % CI 1.53–3.75) with increasing Mini Nutritional Assessment scale score. **Conclusions.** When writing an individual rehabilitation program for an elderly patient, it is necessary to assess the nutritional status and take into account the possibilities of correcting malnutrition.

**Key words:** frailty, elderly, malnutrition, walking speed, falls, chronic pain, orthostatic hypotension.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** We thank Nadezhda Mikhailovna Slyusar, Head of the Regional Geriatric Center of the Arkhangelsk Region, for her assistance in data collection.

**Correspondence author.** Trofimova A.A., e-mail: aa.trofimova@mail.ru

**Citation.** Trofimova A.A., Grjibovski A.M., Trokhova M.V. Influence of nutrition problems on physical status in elderly and senile persons. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):148–155. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260315

### Введение

В связи с ежегодным ускорением темпов старения населения исследование гериатрических синдромов и возможностей гериатрической реабилитации остается актуальным. Мальнутриция (недостаточность питания) – одно из центральных понятий современной гериатрии, которое входит в первичную диагностику синдрома старческой астении. В последние годы синдром мальнутриции чаще диагностируется у пожилых па-

циентов, составляя от 1 до 24,6 % от популяции пожилых людей, и попадает в фокус внимания не только гериатров и диетологов, но и терапевтов и врачей общей практики. Адекватный нутритивный статус и достаточная физическая активность лиц пожилого и старческого возраста являются частью здорового старения, согласно принятой программе ВОЗ «Декада здорового старения 2020–2030» [1].

Мальнутриция снижает реабилитационный потенциал и ухудшает соматическое здоровье по-

жилого пациента, увеличивая социально-экономическую нагрузку на систему здравоохранения [2, 3]. На данный момент множество исследований доказывают связь мальнутриции с автономностью, самообслуживанием пациента, госпитализацией и смертностью [4, 5]. Важно, что в гериатрии и в диетологии мальнутриция определяется как потенциально модифицируемый гериатрический синдром, поэтому работа над этой проблемой обязательно включается в гериатрическое сопровождение пожилого пациента.

Нарушения физических функций манифестируют с начала пожилого возраста и являются ведущими признаками старения. При обследовании гериатрического пациента принято говорить о нескольких физических функциях, определяющих ежедневную активность пациента – скорость ходьбы, нарушение баланса, выполнение стереотипных движений (например, в тесте «Встань и иди»). Изменение физического статуса пожилого человека определяет качество его жизни, приводит к негативным исходам (ухудшению компенсированности хронических заболеваний [6], развитию комплексного синдрома старческой астении [7, 8]). Гериатрические синдромы часто требуют холистического подхода и исследуются в совокупности для построения представления о состоянии здоровья пациента. Важно, что, хотя гериатрические синдромы могут быть связаны между собой, их сочетание уникально для каждого пациента, и возможное описание таких сценариев старения может значительно облегчить возможность диагностики и реабилитации пожилого пациента на приеме у гериатра.

Объединение информации, полученной в результате различных исследовательских подходов, необходимо для расширения наших все еще ограниченных знаний для лучшего понимания здорового питания и независимости пожилых людей в условиях перехода к недостаточному питанию, функциональным нарушениям и слабому здоровью. Цель исследования – изучить связь нутритивного статуса и гериатрических синдромов у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста.

## Материал и методы

Материалом исследования послужили данные Комплексного гериатрического обследования (КГО) случайных 479 пациентов ГБУЗ АО «Архангельский госпиталь ветеранов войн», госпитализированных с 2019 по 2023 г. Пациенты были госпитализированы для уточнения диагноза «старческая астения». КГО представляет собой обязательный комплекс тестов, проводи-

мых пожилым пациентам для оценки диагноза «Старческая астения», согласно клиническим рекомендациям [7]. Карты с данными КГО отобраны случайным образом программой randomizer. Критерий включения в выборку – наличие полных данных КГО. Размер выборки определен с помощью калькулятора EpiInfo, исходя из среднегодового пожилого (60 лет и старше) населения Архангельской области 2019–2023 гг.,  $\alpha$ -ошибка 5 %, доверительный интервал 95 %, необходимый объем выборки 470 человек. Средний возраст составил  $80,96 \pm 0,24$  года.

Согласно классификации ВОЗ пациенты были разделены на следующие возрастные группы: 60–74 года, 75–90 лет и 91 год и старше. Для исследования были использованы результаты тестов по определению нутритивного статуса, скорости ходьбы, оценке баланса, базовой функциональности, результатов теста «Встань и иди», риска падений, ортостатической гипотензии и хронического болевого синдрома.

Нутритивный статус характеризовали с помощью шкалы оценки питания Mini Nutritional Assessment (MNA) [9]. В случае наличия результата 24–30 баллов у пациента определялся статус «нет проблем с питанием», 17–23,5 балла – «риск мальнутриции», менее 17 баллов – «наличие мальнутриции». Функциональность пациента оценивали с помощью индекса Бартел [7]. В случае результата менее 90 баллов пациент описывался как имеющий «сниженную функциональность», более 90 баллов – функциональность сохранена. Тест «Встань и иди» использовали для оценки риска падений и наличия старческой астении [7]. В случае, если пациент выполнял тест более чем 10 с, указывался статус «время прохождения теста более 10 с». Для оценки риска падений пациента также применяли шкалу Морсе, результат более 51 балла свидетельствовал о высоком риске падений. Наличие ортостатической гипотензии определяли с помощью ортостатической пробы (трехкратное измерение артериального давления в трех положениях тела: сидя, лежа (через 7 минут) и стоя [10]); при изменении АД более чем на 20 мм рт. ст. результат считали «положительным». Хронический болевой синдром оценивали с помощью цифровой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 – отсутствие боли, 1–3 – наличие боли легкой интенсивности, 4–7 – наличие боли умеренной интенсивности, 8–10 – сильная боль [11]. Для удобства обработки данных группы были укрупнены: 0–3 – «нет боли и легкая боль», 4–10 – «боль умеренной интенсивности и сильная боль».

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей,

также указано среднее арифметическое и ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Сравнения по степени выраженности дефицита физического статуса и наличием проблем с питанием проводились с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Связи между физическим статусом и наличием проблем с питанием оценивались с помощью логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ). При проведении логистической регрессии такие сравниваемые критерии физического статуса, как скорость ходьбы (м/с), индекс Бартел (баллы), риск падений по шкале Морсе (баллы), результаты теста «Встань и иди» (с), оценка боли по ВАШ (баллы) наряду с баллами по шкале MNA, использовали в виде шкальных значений. При проведении логистической регрессии наличие проблем с питанием рассматривалось в качестве независимого предиктора, отдельные характеристики физического статуса – как зависимый исход. Затем была

произведена коррекция модели на пол и возраст. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Stata 17.0 (Stata Corp, США).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава России (г. Архангельск) (протокол № 04–04/24 от 24.04.2024).

## Результаты

Результаты оценки по шкале MNA представлены в табл. 1. Анализ частот показал, что скорость ходьбы (у женщин), хронический болевой синдром (у мужчин), результаты теста «Встань и иди» (у мужчин), высокий риск падений по шкале Морсе (у женщин) имели ассоциации с фактором пола ( $p < 0,05$ ). При анализе частот по признаку возраста установлено, что высокий риск

**Таблица 1.** Характеристика физического и нутритивного статуса участников исследования, n (%)

**Table 1.** Characteristics of the physical and nutritional status of the study participants, n (%)

Параметр физического статуса	Нет проблем с питанием	Риск недоедания	Мальнутриция	<i>p</i>
Скорость ходьбы: нормальная сниженная <i>M ± m</i>	104 (34,0) 201 (65,9) 0,78±0,06	40 (23,7) 129 (76,3) 0,70±0,92	0 5 (100,0) 0,40±0,22	0,020
Баланс: равновесие сохранено нарушение баланса <i>M ± m</i>	294 (96,4) 11 (3,6) 2,24±0,19	167 (98,8) 2 (1,2) 1,18±0,19	5 (100,0) 0 0	0,278
Результаты теста «Встань и иди»: нормальные значения время прохождения теста более 10 с <i>M ± m</i>	111 (36,4) 194 (63,6) 13,00±0,42	31 (18,3) 138 (81,7) 15,26±0,48	3 (60,0) 2 (40,0) 10,6±4,4	<0,001
Оценка функциональности по индексу Бартел: сохранена снижена <i>M ± m</i>	258 (84,6) 47 (15,4) 72,30±0,58	119 (70,4) 50 (29,6) 67,01±0,91	2 (40,0) 3 (60,0) 57,00±7,18	<0,001
Оценка риска падений по шкале Морсе: нет риска падений есть риск падений <i>M ± m</i>	102 (33,4) 203 (66,6) 43,30±1,67	29 (17,2) 140 (82,8) 52,10±2,79	2 (40,0) 3 (60,0) 31,70±15,90	<0,001
Ортостатическая гипотензия: нет есть	285 (93,4) 20 (6,6)	164 (97,0) 5 (3,0)	5 (100,0) 0	0,210
Хронический болевой синдром: нет боли и легкая боль боль умеренной интенсивности и сильная боль <i>M ± m</i>	159 (52,1) 146 (47,8) 4,70±0,10	69 (40,8) 100 (59,2) 5,08±0,13	1 (20,0) 4 (80,0) 5,40±0,40	0,028
Всего	305 (63,7)	169 (35,3)	5 (1,0)	479

падений (91 и старше), тест «Встань и иди» (91 и старше), скорость ходьбы (снижена – 75–90), функциональность по индексу Бартел (91 год и старше) статистически значимо ассоциированы с возрастной группой ( $p < 0,05$ ). Оценка связи характеристик физического и нутритивного статуса показала наличие статистически значимых ассоциаций синдрома мальнутриции и скорости ходьбы, результатов теста «Встань и иди», оценки функционального статуса по шкале Бартел, оценки риска падений по шкале Морсе, а также наличия хронического болевого синдрома.

Скорость ходьбы была снижена у пациентов с риском мальнутриции чаще, чем при отсутствии проблем с питанием. Также все пациенты с мальнутрицией показали сниженную скорость ходьбы. Скорость ходьбы, время пробы баланса уменьшались в группах с недостаточным питанием и мальнутрицией. Повышение времени прохождения теста «Встань и иди» в большей мере было характерно для пациентов с риском недоедания и с мальнутрицией, у них также присутствовала сниженная функциональность по шкале Бартел. У большей части пациентов без проблем питания функциональность сохранена. У пациентов с высоким риском падений по шкале Морсе выявлены ассоциации с риском недоедания, однако в случае наличия мальнутриции у пациентов в большей мере отсутствовал риск падений. Риск

падений в случае наличия риска недоедания был больше, чем в группе с проблемами с питанием. Большинство пациентов с хроническим болевым синдромом высокой интенсивности имеют риск недоедания и мальнутрицию. Среднее значение по ВАШ увеличивается в группах с риском недоедания и мальнутрицией (см. табл. 1).

При проведении логистической регрессии установлена статистически значимая связь между увеличением скорости ходьбы и улучшением нутритивного статуса по шкале MNA, после коррекции на пол и возраст статистическая значимость не подтверждалась (табл. 2). Ассоциация между нутритивным статусом и способностью удержать равновесие не выявлена. Индекс Бартел был выше на 139 % в случае увеличения количества баллов по шкале MNA, после коррекции на возраст и пол связь становилась менее выраженной. Результаты теста «Встань и иди», риск падений по Морсе, наличие ортостатической гипотензии, хронический болевой синдром не показали ассоциаций с нутритивным статусом, в том числе после коррекции на пол и возраст.

## Обсуждение

Данное исследование показывает связь нарушений физического статуса с наличием мальнутриции. В случае наличия патологии физи-

**Таблица 2.** Связь между характеристиками физического статуса и наличием проблем с питанием у пожилых

**Table 2.** Association between physical status characteristics and the presence of nutritional problems in the elderly

Показатель	ОШ	95 % ДИ	$p$	сОШ	95 % ДИ	$p_{corr}$
Скорость ходьбы	1,73	1,13–2,65	0,011	1,51	0,98–2,35	0,065
Нарушения баланс	1,02	0,98–1,05	0,381	1,01	0,98–1,04	0,407
Результаты теста «Встань и иди»	0,22	0,04–1,16	0,075	0,35	0,06–1,97	0,234
Индекс Бартел	2,39	1,53–3,75	0,001	1,96	1,22–3,14	0,005
Риск падений по шкале Морсе	0,98	0,97–1,01	0,357	0,99	0,97–1,01	0,387
Ортостатическая гипотензия	1,01	0,98–1,03	0,606	1,01	0,97–1,04	0,599
Наличие хронического болевого синдрома	1,01	0,88–1,17	0,883	1,00	0,92–1,09	0,986

**Примечание.** сОШ – ОШ с коррекцией на возраст и пол участников исследования.

ческого статуса, например баланса и скорости ходьбы, можно провести ассоциацию мальнутриции с саркопенией, однако мы не проводили тестов, способных подтвердить последнюю (по стратегии ESPEN [3]). В нашем исследовании функциональность была статистически значимо ассоциирована с мальнутрицией при сравнении по частоте – пациенты с мальнутрицией чаще имеют низкие баллы по шкале Бартел. В логистической регрессии при указании мальнутриции как независимого предиктора также присутствуют ассоциации – индекс Бартел улучшается на 139 % при росте количества баллов MNA; при коррекции на пол и возраст связь становится слабее и показывает, что индекс Бартел увеличивается на 96 %. Сниженная скорость ходьбы показала ассоциации с мальнутрицией. С ростом количества баллов MNA скорость ходьбы увеличивается на 73 %, после коррекции на пол и возраст эта связь не подтверждается, хотя при частотном анализе снижение скорости встречается чаще при наличии мальнутриции.

Более низкие значения при исследовании инструментальной активности установили Y. Zhang et al. [12], а также J. Wojzischke et al. в систематическом обзоре и метаанализе (индекс Бартел от  $42,4 \pm 21,6$  до  $65,5 \pm 26,3$ ,  $M \pm$  стандартное отклонение) [13]. Установлено, что физический статус, оцененный через индекс Бартел, является детерминантой мальнутриции [14]. Это подчеркивает взаимовлияние мальнутриции и снижения физических возможностей у пациентов. Выявленность ортостатической гипотензии не была ассоциирована с мальнутрицией и недоеданием в нашем исследовании, в то время как в исследовании S. Kosyigit et al. данный показатель являлся фактором, связанным с риском недоедания и низким нутритивным статусом [15].

Исследование гериатрических пациентов, проведенное в ФРГ, также подтверждает, что пожилому пациенту, особенно с недостаточностью питания, необходим мультидисциплинарный подход, так как прогноз у него хуже [13]; есть исследования о более высокой смертности у лиц с недостаточностью питания и переломом шейки бедренной кости [16], а также о более высоком риске острого коронарного синдрома [17]. Пациенты с недостаточностью питания могут быть более «хрупкими», чем без проблем с питанием [18], иметь более долгие сроки госпитализации и реконвалесцентный период после перенесенных инфекционных заболеваний [19].

Представляет интерес также исследование по внедрению программы улучшения питания пожилых, имеющих риск/мальнутрицию, включающее обучение людей важности питания и физических

упражнений, консультацию диетолога и предоставление информации о физических упражнениях, обеспечение пищевыми добавками в течение более 60 дней [20]. После внедрения этой программы у участников улучшились физические функции (баланс, скорость ходьбы, время вставания со стула), улучшился когнитивный статус, качество жизни, функциональность по индексу Бартел и снизился хронический болевой синдром согласно оценке по ВАШ. Эти результаты согласуются с полученными в настоящем исследовании и подтверждают сделанные нами выводы.

Результаты исследований, изучающих роль питания в формировании варианта патологического старения, позволяют создать алгоритм персонализированного подхода, с помощью которого можно оценить качественную и количественную норму нутритивной поддержки стареющего пациента. Мальнутриция должна быть оценена скрининговыми методами у всех пожилых пациентов, для всех лиц с мальнутрицией должен быть составлен индивидуальный план лечения и ухода. Обычно имеет место недообследованность и недостаток ухода у таких пациентов [21]. Одним из обязательных требований к их менеджменту является участие мультидисциплинарной бригады для оказания своевременной помощи и модификации гериатрических синдромов. Каждый пациент имеет собственный индивидуальный сценарий возникновения факторов мальнутриции, который следует учитывать при составлении программы реабилитации.

Приведенные выше результаты еще раз подчеркивают важность полноценного питания на протяжении всей жизни, особенно в пожилом и старческом возрасте. Данная категория пациентов часто склонна к снижению объема и разнообразия принимаемой пищи из-за общего снижения аппетита, меньшей активности пищеварительных желез, коморбидных состояний, социального положения, что требует более пристального внимания со стороны медицинских работников и широкой просветительской работы среди населения.

Мы постарались охватить все важные для пожилого пациента характеристики – возможности мобильности и функциональности, а также наличие мешающих этим факторам синдромов. Также к преимуществам настоящей работы можно отнести квалификацию медицинского персонала, проводившего КГО, – все исследования были проведены медицинскими гериатрическими сестрами. Среди недостатков исследования можно назвать то, что не были учтены причины мальнутриции у пожилых участников – дефицит зубной формулы или ношение зубных протезов, когнитивный статус или депрессия; также мы не рассматривали

саркопению как потенциальный конфаундинг из-за отсутствия точных данных в отношении наличия этого синдрома.

## Заключение

Мальнутриция оказывает негативное влияние на развитие синдромов нарушения физического здоровья пациента пожилого и старческого возраста, в частности, на скорость ходьбы (ухудшает ее на 73 %), на баланс, прохождение теста «Встань и иди» (результаты теста хуже на 78 %), на функциональность (индекс Бартел меньше в 2,39 раза), на хронический болевой синдром (ассоциирован с проблемами питания). Существуют определенные гендерные и возрастные особенности превалирования сочетания мальнутриции и гериатрических синдромов – падения и уменьшение скорости ходьбы чаще встречаются у женщин, хронический болевой синдром и сниженные результаты теста «Встань и иди» – у мужчин. При написании программы индивидуальной реабилитации пожилого пациента необходимо проводить оценку нутритивного статуса с учетом гериатрических синдромов и учитывать возможности коррекции мальнутриции и недоедания.

## Список литературы/ References

1. Rudnicka E., Napierała P., Podfigurna A., Męczekalski B., Smolareczyk R., Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020;139:6–11. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.018
2. Клепикова М.В., Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Эбзеева Е.Ю. Алгоритм диагностики синдрома мальнутриции (недостаточности питания) у полиморбидных пациентов: учебное пособие. Moscow, 2021. 58 с.  
Klepikova M.V., Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Ebzeeva E.Y. Algorithm for diagnosing malnutrition syndrome (malnutrition) in multimorbid patients: textbook. M., 2021. 58 p. [In Russian].
3. Volkert D., Delzenne N., Demirkan K., Schneider S., Abbasoglu O., Bahat G., Barazzoni R., Bauer J., Cuerda C., de van der Schueren M., Doganay M., Halil M., Lehtisalo J., Piccoli G.B., Rolland Y., Sengul Aycicek G., Visser M., Wickramasinghe K., Wirth R., Wunderle C., Zanetti M., Cederholm T. Nutrition for the older adult - current concepts. Report from an ESPEN symposium. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2024;43(8):1815–1824. doi: 10.1016/j.clnu.2024.06.020
4. Harith S. Malnutrition in older adults: Current research and challenges. *As. J. Med. Biomed*. 2022;6(S1):41–42. doi: 10.37231/ajmb.2022.6.S1.519
5. Kupisz-Urbanska M., Marcinowska-Suchowierska E. Malnutrition in older adults-effect on falls and fractures: A narrative review. *Nutrients*. 2022;14(15):3123. doi: 10.3390/nu14153123
6. Patrizio E., Calvani R., Marzetti E., Cesari M. Physical functional assessment in older adults. *J. Frailty Aging*. 2021;10(2):141–149. doi: 10.14283/jfa.2020.61
7. Старческая астения. Клинические рекомендации, 2024. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/613\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/613_2) (дата обращения: 09.12.2024)  
Clinical Guidelines for Russian Federation «Senile Astheny», 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/613\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/613_2). [In Russian]. (date of access: 09.12.24)
8. Verlaan S., Ligthart-Melis G.C., Wijers S.L.J., Cederholm T., Maier A.B., de van der Schueren M.A.E. High prevalence of physical frailty among community-dwelling malnourished older adults—a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2017;18(5):374–382. doi: 10.1016/j.jamda.2016.12.074
9. Valentini A., Federici M., Cianfarani M.A., Tarantino U., Bertoli A. Frailty and nutritional status in older people: the Mini Nutritional Assessment as a screening tool for the identification of frail subjects. *Clin. Interv. Aging*. 2018;13:1237–1244. doi: 10.2147/CIA.S164174
10. Петрова М.М., Остроумова О.Д., Черняева М.С. Современные представления о проблеме ортостатической гипотензии. *Компл. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2019;8(4):116–126. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-116-126  
Petrova M.M., Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S. Modern concepts of orthostatic hypotension. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):116–126. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-116-126
11. Морозов А.М., Жуков С.В., Беляк М.А., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. О возможности оценивания болевого синдрома при помощи наиболее валидизированных шкал боли (обзор литературы). *Вестн. нов. мед. технол.* 2020;27(2):62–68. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16663  
Morozov A.M., Zhukov S.V., Belyak M.A., Minakova I.E., Protchenko I.G. About the possibilities of evaluating a pain syndrome using the most validated pain scales. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Journal of New Medical Technologies*. 2020;27(2):62–68. [In Russian]. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16663
12. Zhang Y., Xiong Y., Yu Q., Shen S., Chen L., Lei X. The activity of daily living (ADL) subgroups and health impairment among Chinese elderly: a latent profile analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):30. doi: 10.1186/s12877-020-01986-x
13. Wojzischke J., van Wijngaarden J., van den Berg C., Cetinyurek-Yavuz A., Diekmann R., Luiking Y., Bauer J. Nutritional status and functionality in geriatric rehabilitation patients: a systematic review

- and meta-analysis. *Eur. Geriatr. Med.* 2020;11:195–207. doi: 10.1007/s41999-020-00294-2
14. O’Keeffe M., Kelly M., O’Herlihy E., O’Toole P.W., Kearney P.M., Timmons S., O’Shea E., Stanton C., Hickson M., Rolland Y., Sulmont Rossé C., Issanchou S., Maitre I., Stelmach-Mardas M., Nagel G., Flechtner-Mors M., Wolters M., Hebestreit A., de Groot L.C.P.G.M., van de Rest O., Teh R., Peyron M.A., Dardevet D., Papet I., Schindler K., Streicher M., Torbahn G., Kiesswetter E., Visser M., Volkert D., O’Connor E.M.; MaNuEL consortium. Potentially modifiable determinants of malnutrition in older adults: A systematic review. *Clin. Nutr.* 2019;38(6):2477–2498. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.007
15. Kocyigit S., Soysal P., Bulut E., Ates Bulut E., Isik A.T. Malnutrition and malnutrition risk can be associated with systolic orthostatic hypotension in older adults. *J. Nutr. Health Aging.* 2018;22(8):928–933. doi: 10.1007/s12603-018-1032-6
16. Dagnelie P.C., Willems P.C., Jørgensen N.R. Nutritional status as independent prognostic factor of outcome and mortality until five years after hip fracture: a comprehensive prospective study. *Osteoporos Int.* 2024;35(7):1273–1287. doi: 10.1007/s00198-024-07088-3
17. Yang X., Yu Z., Qu C., Hu W. Correlation between malnutrition and acute coronary syndrome in the elderly with comprehensive geriatric assessment. *Chin. J. Prim. Med. Pharm.* 2018;25:1094–1098. doi: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2018.09.002
18. Kurkcu M., Meijer R.I., Lonterman S., Muller M., de van der Schueren M.A.E. The association between nutritional status and frailty characteristics among geriatric outpatients. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2018;23:112–116. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.11.006
19. Volkert D., Beck A.M., Cederholm T., Cereda E., Cruz-Jentoft A., Goisser S., de Groot L., Großhauser F., Kiesswetter E., Norman K., Pourhasan M., Reinders I., Roberts H.C., Rolland Y., Schneider S.M., Sieber C.C., Thiem U., Visser M., Wijnhoven H.A.H., Wirth R. Management of malnutrition in older patients-current approaches, evidence and open questions. *J. Clin. Med.* 2019;8(7):974. doi: 10.3390/jcm8070974
20. Gomez G., Botero-Rodríguez F., Misas J.D., Garcia-Cifuentes E., Sulo S., Brunton C., Venegas-Sanabria L.C., Gracia D.A., Cano Gutierrez C.A. A nutritionally focused program for community-living older adults resulted in improved health and well-being. *Clin. Nutr.* 2022;41(7):1549–1556. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.003
21. Dent E., Wright O.R.L., Woo J., Hoogendijk E.O. Malnutrition in older adults. *Lancet.* 2023;401(11):951–966. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02612-5

#### Информация об авторах:

**Трофимова Анастасия Александровна**, ORCID: 0000-0002-2248-6991, e-mail: aa.trofimova@mail.ru  
**Гржибовский Андрей Мечиславович**, PhD, проф., ORCID: 0000-0002-5464-0498,  
e-mail: andrej.grjibovski@gmail.com  
**Трохова Мария Васильевна**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5410-5340, e-mail: mtrokhova@mail.ru

#### Information about authors:

**Anastasia A. Trofimova**, ORCID: 0000-0002-2248-6991, e-mail: aa.trofimova@mail.ru  
**Andrey M. Grjibovski**, PhD, professor, ORCID: 0000-0002-5464-0498, e-mail: andrej.grjibovski@gmail.com  
**Maria V. Trokhova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5410-5340, e-mail: mtrokhova@mail.ru

Поступила в редакцию 08.09.2025  
Принята к публикации 28.04.2026

Received 08.09.2025  
Accepted 28.04.2026

---

Подписано в печать 29.06.2026. Выход в свет 30.06.2026. Формат 60×84/8.  
Усл. печ. л. 18,13. Уч.-изд. л. 15,25. Тираж 20 экз. Заказ № 142. Цена свободная.

---

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