



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), ВИНТИ, РГБ, Социнет, 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)
Шестопалов 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)
Чэппен Д. (Париж, Франция)
Шкурупий В.А. (Новосибирск, Россия)
Штарк М.Б. (Новосибирск, Россия)
Щепеткин И.А. (Бозмен, США)
Эббессон С.О.Е. (Фэрбэнкс, США)

№ 4

ТОМ 46

ИЮЛЬ • АВГУСТ

НОВОСИБИРСК
2026

Обзоры

Akl M.M., Ahmed A.

Redefining diabetic foot ulcer healing: intracellular glucose deprivation as the core defect, addressed by vitexin's AMPK-GLUT4 activation 4

Буланов Д.В., Фесенко А.В., Макеев М.Д.

Фолликулярно-клеточные карциномы щитовидной железы с высокоструктурными признаками (PDTC/DHGTC): стандартизация морфологических критериев и алгоритм дифференциальной диагностики 12

Омаров М.А., Карачева Е.И., Арапиева М.М., Улюмджиев К.С., Дейко В.А., Батыршин И.М.

Технология CRISPR/Cas9 в онкологии: механизмы, возможности и перспективы применения 22

Романченко А.А., Сулима А.Н.

Синдром поликистозных яичников: от гормонального дисбаланса к психологическим проблемам 36

Соленкова Ю.Г., Габитова Н.А., Низяева Н.В., Захарова М.А., Малышева О.Г.

Новые маркеры при прогнозировании больших акушерских синдромов 43

Шур Ю.В., Сальникова Н.А., Шур В.Ю., Сальникова Д.А.

Современные взгляды на фармакологический потенциал растений рода *Salvia*: от химического состава и молекулярных механизмов действия к применению в клинической практике 51

Щербаков В.И., Ширинская А.В., Воевода М.И.

Регуляция редокс-баланса и его нарушения при преэклампсии 69

Оригинальные исследования

Медико-биологические науки

Марков П.А., Еремин П.С.

Модификация биофункциональных свойств коллагенового гидрогеля солями карбоновых кислот 78

Мосягина Н.А., Астраханцев Д.А., Лузин В.И., Морозов В.Н.

Рост и формообразование большеберцовой кости при ее повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа и коррекция последствий перелома при помощи местного и системного источников кальция. 86

Носкова В.С., Винель П.К., Аглетдинов Э.Ф., Шatroва Ю.М., Синицкий А.И.

Вклад монооксида азота в окислительную модификацию белков миокарда крыс при аллоксановом диабете. 93

Полозов А.С., Дмитриева Ю.В., Громова Л.В., Ермоленко Е.И., Шпаков А.О.

Влияние комбинации метформина и пробиотика *Enterococcus faecium* L3 на толерантность к глюкозе и ее всасывание в тонкой кишке у крыс с сахарным диабетом 2 типа 101

Савченко О.А., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф.

Оценка воздействия физических и химических факторов в дозах 1,5 ПДК/ПДУ на относительную длину теломер крыс Wistar в хроническом эксперименте 111

Серебрякова В.А., Санина А.Е., Уразова О.И.

Notch-сигналинг в регуляции экспрессии мРНК транскрипционных факторов T-bet и GATA-3 при инфильтративном туберкулезе легких 118

Шпакова Е.А., Печальнова А.С., Деркач К.В., Сорокоумов В.Н., Зорина И.И., Романова И.В., Колобова Е.А., Шпаков А.О.

Фармакокинетика и распределение в тканях 5-амино-N-метил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамида, аллостерического агониста рецептора лютеинизирующего гормона, при индукции овуляции у неполовозрелых самок крыс 127

Информационные технологии в медицине

Солопов М.В., Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Ермак А.А., Рудской С.А., Ищенко Р.В.

Роботизированная XY-сканирующая платформа для трехмерного анализа *ex vivo* моделей поверхностных ран 138

Профилактическая медицина

Гимранова Г.Г., Шайхлисламова Э.Р., Зайдуллин И.И., Бейгул Н.А., Валеева Э.Т., Хусаинова А.Х.

Реализация принципов отношения к здоровому питанию у работников нефтедобывающего предприятия 149

Reviews

Акль М.М., Ахмед А.

Переосмысление заживления диабетических язв стопы: внутриклеточное истощение глюкозы как основной патогенетический дефект, устраняемый за счет активации AMPK-GLUT4 витексином..... 4

Bulanov D.V., Fesenko A.V., Makeev M.D.

High-grade follicular cell-derived thyroid carcinomas (PDTC/DHGTC): standardized histologic criteria and a practical diagnostic algorithm..... 12

Omarov M.A., Karacheva E.I., Arapieva M.M., Ulyumdzhiyev K.S., Deiko V.A., Batyrshin I.M.

CRISPR/Cas9 technology in oncology: mechanisms, applications, and future perspectives..... 22

Romanchenko A.A., Sulima A.N.

Polycystic ovary syndrome: from hormonal imbalance to psychological problems 36

Solenkova Yu.G., Gabitova N.A., Nizyaeva N.V., Zakharova M.A., Malysheva O.G.

New markers in the prediction of major obstetric syndromes 43

Shur Yu.V., Sal'nikova N.A., Shur V.Yu., Sal'nikova D.A.

Modern views on the pharmacological potential of plants of the genus *Salvia*: from chemical composition and molecular mechanisms of action to use in clinical practice..... 51

Shcherbakov V.I., Shirinskaya A.V., Voevoda M.I.

Regulation of the redox balance and its disorders in preeclampsia 69

Research articles

Medical-biological sciences

Markov P.A., Eremin P.S.

Modification of the biofunctional properties of collagen hydrogel with carboxylic acid salts 78

Mosyagina N.A., Astrakhantsev D.A., Luzin V.I., Morozov V.N.

Growth and formation of the tibia after its repeated fracture in the background of type 2 diabetes and correction of fracture sequelae with local and systemic calcium sources. 86

Noskova V.S., Vinel P.K., Agletdinov E.F., Shatrova Yu.M., Sinitskii A.I.

Role of monoamine oxidases to oxidative modification of myocardial proteins in rats with alloxan diabetes..... 93

Polozov A.S., Dmitrieva Yu.V., Gromova L.V., Ermolenko E.I., Shpakov A.O.

The effect of a combination of metformin and the probiotic *Enterococcus faecium* L3 on glucose tolerance and its absorption in the small intestine in rats with type 2 diabetes mellitus..... 101

Savchenko O.A., Novikova I.I., Chuenko N.F.

Assessment of the effect of physical and chemical factors at doses of 1.5 MAC/MEL on the relative length of Wistar rat telomeres in a chronic experiment 111

Serebryakova V.A., Sanina A.E., Urazova O.I.

Notch signaling in the regulation of T-bet and GATA-3 transcription factor mRNA expression in infiltrative pulmonary tuberculosis..... 118

Shpakova E.A., Pechalnova A.S., Derkach K.V., Sorokoumov V.N., Zorina I.I., Romanova I.V., Kolobova E.A., Shpakov A.O.

Pharmacokinetics and tissue distribution of 5-amino-N-*tert*-butyl-2-(methylsulfanyl)-4-(3-(nicotinamido)phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide, an allosteric agonist of the luteinizing hormone receptor, during ovulation induction in immature female rats 127

Information technology in medicine

Solopov M.V., Popandopulo A.G., Turchin V.V., Ermak A.A., Rudskoy S.A., Ishchenko R.V.

Robotic XY-scanning platform for three-dimensional analysis of *ex vivo* models of superficial wounds 138

Preventive medicine

Gimranova G.G., Shaikhislamova E.R., Zaydullin I.I., Beigul N.A., Valeyeva E.T., Khusainova A.Kh.

Assessment of nutrition awareness and attitudes among employees of an oil extraction company based on survey results..... 149

Redefining diabetic foot ulcer healing: intracellular glucose deprivation as the core defect, addressed by vitexin's AMPK-GLUT4 activation

M.M. Akl¹, A. Ahmed²

¹ Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
Nizhny Novgorod, Gagarina ave., 23

² The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster
Saudi Arabia, 13524, Riyadh, King Fahd Rd., 4499

Abstract

Diabetic foot ulcers (DFUs), a severe complication of diabetes mellitus, are traditionally linked to hyperglycemia-induced vascular compromise and impaired tissue perfusion. This manuscript proposes a novel paradigm, positing that intracellular glucose deprivation, stemming from defective glucose transporter type 4 (GLUT4) translocation due to insulin resistance, significantly contributes to delayed wound healing in DFUs, alongside vascular and neuropathic factors. This cellular metabolic insufficiency disrupts essential anabolic pathways, including the hexosamine biosynthetic pathway, pentose phosphate pathway, and cytokine-mediated immune signaling, thereby impairing extracellular matrix synthesis, cellular proliferation, and immune modulation. Vitexin, a naturally occurring flavone C-glycoside derived from plants such as *Vitex negundo* and *Crataegus* species, is introduced as an innovative therapeutic agent. Vitexin activates GLUT4 through phosphorylation of AMP-activated protein kinase at Thr172, triggering TBC1D1/TBC1D4-mediated vesicle trafficking to the plasma membrane, independently of insulin signaling. This enhances glucose uptake, mitigates oxidative stress via nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activation, and promotes M2 macrophage polarization, collectively accelerating wound closure in preclinical diabetic models. Proposed delivery strategies include topical and injectable formulations, leveraging advanced systems such as microneedle patches and glucose-loaded hydrogels to optimize therapeutic efficacy. This framework redefines DFUs as a biosynthetic defect amenable to targeted metabolic intervention, advocating strategic glucose redistribution to support anabolic processes. Future research should prioritize clinical validation of vitexin-based therapies to transform DFU management.

Key words: diabetic foot ulcers, intracellular glucose deprivation, vitexin mechanism, AMPK signaling, GLUT4 dysfunction, biosynthetic defect.

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

Correspondence author. Akl M.M., e-mail: maherakl555@gmail.com

Citation. Akl M.M., Ahmed A. Redefining diabetic foot ulcer healing: intracellular glucose deprivation as the core defect, addressed by vitexin's AMPK-GLUT4 activation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):4–11. doi: 10.18699/SSMJ20260401

Переосмысление заживления диабетических язв стопы: внутриклеточное истощение глюкозы как основной патогенетический дефект, устраняемый за счет активации AMPK-GLUT4 витексином

М.М. Акль¹, А. Ахмед²

¹ Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

² Департамент общественного здравоохранения Первого медицинского объединения Эр-Рияда
Саудовская Аравия, 13524, г. Эр-Рияд, ш. короля Фахда, 4499

Резюме

Диабетические язвы стопы, являющиеся серьезным осложнением сахарного диабета, традиционно связываются с гипергликемией, сосудистыми нарушениями и ухудшением тканевой перфузии. Настоящая работа предлагает новую парадигму, согласно которой ключевым звеном в патогенезе диабетических язв стопы является внутриклеточное истощение глюкозы, обусловленное нарушением транслокации переносчика глюкозы 4 типа (GLUT4) вследствие инсулинорезистентности. Этот метаболический дефицит нарушает важные анаболические пути, включая гексозаминовый биосинтетический путь, пентозофосфатный путь и цитокин-зависимую иммунную сигнализацию, что приводит к ухудшению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, клеточной пролиферации и иммунной модуляции. Витексин, природный флавоновый С-гликозид, получаемый из растений рода *Vitex negundo* и *Crataegus*, представлен как инновационный терапевтический агент. Он активирует GLUT4 посредством фосфорилирования AMPK по остатку Thr172, иницируя TBC1D1/TBC1D4-зависимый везикулярный транспорт к плазматической мембране независимо от инсулиновой сигнализации. Это усиливает захват глюкозы, снижает окислительный стресс за счет активации фактора транскрипции Nrf2, а также способствует поляризации макрофагов в сторону фенотипа M2, тем самым ускоряя заживление в доклинических моделях диабета. Предлагаемые стратегии доставки включают топические и инъекционные формы, использующие современные системы, такие как микроигольчатые пластыри и гидрогели, насыщенные глюкозой, для повышения эффективности лечения. Представленная концепция переопределяет диабетические язвы стопы как биосинтетический дефект, поддающийся метаболической коррекции, и подчеркивает необходимость целенаправленного перераспределения глюкозы для поддержки анаболических процессов. Будущие исследования должны быть направлены на клиническую валидацию терапий на основе витексина для преобразования подходов к лечению диабетических язв стопы.

Ключевые слова: диабетические язвы стопы, истощение внутриклеточной глюкозы, механизм действия витексина, сигнальный путь AMPK, дисфункция GLUT4, биосинтетический дефицит.

Автор для переписки. Акль М.М., e-mail: maherak1555@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования. Акль М.М., Ахмед А. Переосмысление заживления диабетических язв стопы: внутриклеточное истощение глюкозы как основной патогенетический дефект, устраняемый за счет активации AMPK-GLUT4 витексином. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):4–11. doi: 10.18699/SSMJ20260401

Introduction

Diabetic foot ulcers (DFUs), a major complication of diabetes mellitus, pose a significant clinical challenge, contributing to substantial morbidity and mortality. Impaired wound healing in DFUs has traditionally been attributed to hyperglycemia-induced vascular damage, which compromises tissue perfusion and exacerbates oxidative stress [1]. This conventional paradigm posits extracellular glucose overload as the primary driver of delayed wound repair, with downstream effects on angiogenesis, collagen deposition, and immune function [2]. However, emerging evidence highlights a critical mechanism: intracellular glucose deprivation driven by defective glucose transporter type 4 (GLUT4) translocation, exacerbated by insulin resistance alongside vascular insufficiency and neuropathy [3]. Rather than hyperglycemia alone, impaired intracellular glucose availability, resulting from dysregulated GLUT4 trafficking to the plasma membrane, underpins biosynthetic deficits in DFUs [4]. This novel perspective reframes DFUs as a consequence of cellular metabolic starvation, where insufficient glucose disrupts anabolic pathways, including the hexosamine biosynthetic

pathway (HBP), pentose phosphate pathway (PPP), and cytokine-mediated immune signaling. In this context, vitexin, a naturally occurring flavone C-glycoside derived from plants such as *Vitex negundo* and *Crataegus* species, emerges as a promising therapeutic agent. Vitexin activates GLUT4 through AMP-activated protein kinase (AMPK) phosphorylation, independently of insulin signaling, thereby restoring intracellular glucose homeostasis and biosynthetic capacity in diabetic tissues [5]. This manuscript develops a paradigm-shifting model for DFU healing, redefining the role of intracellular glucose dynamics and GLUT4 dysfunction in impaired tissue repair. It further evaluates vitexin's therapeutic potential as a targeted intervention to address this molecular defect, offering an innovative approach to managing DFUs and related complications.

Methodology

This narrative review synthesizes multidisciplinary literature to evaluate the hypothesis that intracellular glucose deprivation, driven by defective GLUT4 translocation, underpins impaired healing in DFUs, and to assess the therapeutic potential of

vitexin as a GLUT4 activator. A targeted literature search was conducted across PubMed, Scopus, and Web of Science databases for studies published between January 1995 and 2025. Search terms and Boolean operators included “diabetic foot ulcer healing,” “intracellular glucose metabolism,” “GLUT4 dysfunction,” “AMP-activated protein kinase activation,” “vitexin,” “insulin-independent glucose uptake,” and “biosynthetic deficit in diabetic wounds.” Studies were eligible if peer-reviewed, published in English, and focused on molecular mechanisms of DFU healing, GLUT4-mediated glucose transport, or the pharmacological actions of vitexin and related compounds. Both experimental (in vitro and in vivo) and review articles were considered. Due to the emerging nature of this research topic, 93 relevant articles were initially identified.

Following title and abstract screening and application of full-text eligibility criteria, 29 studies were selected for inclusion based on their scientific rigor, thematic relevance, and contribution to understanding glucose dynamics in DFU healing. Literature was categorized into key thematic domains, including metabolic failure in DFUs, GLUT4 biology, AMPK signaling pathways, vitexin’s insulin-independent mechanisms, and advanced delivery strategies for therapeutic translation. Findings were critically analyzed and synthesized into a cohesive framework proposing vitexin-mediated GLUT4 activation as a novel metabolic intervention for DFUs, addressing biosynthetic deficits through enhanced glucose uptake, immune modulation, and tissue regeneration.

Intracellular glucose dynamics and cellular failure in DFUs

Glucose serves as a pivotal substrate in cellular biosynthetic pathways, orchestrating anabolic processes essential for wound healing. Within the cellular milieu, glucose fuels the HBP, generating glycosaminoglycans and proteoglycans critical for extracellular matrix (ECM) integrity [6]. Concurrently, the PPP utilizes glucose to produce NADPH and ribose-5-phosphate, supporting antioxidant defenses and nucleotide synthesis, respectively [7]. Glucose metabolism also underpins ECM deposition by providing precursors for collagen and fibronectin synthesis, while facilitating cytokine production through glycolysis-driven signaling cascades that modulate immune responses [8]. Collectively, these pathways underscore the anabolic role of intracellular glucose in maintaining cellular homeostasis and promoting tissue repair in DFUs. However, in DFUs, this intricate metabolic framework is disrupted due to intracellular glucose deprivation, driven by defective GLUT4 translocation, compounded by insulin resistance, vascular insufficiency, and neuropathy [9].

The molecular basis of cellular failure in DFUs stems from reduced intracellular glucose availability, precipitated by impaired GLUT4 trafficking to the plasma membrane. In insulin-resistant states, diminished phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt signaling disrupts GLUT4 vesicle translocation, resulting in cellular glucose starvation despite extracellular hyperglycemia [9]. This metabolic bottleneck impairs the HBP, reducing glycosaminoglycan synthesis and compromising ECM structural integrity [10]. Similarly, attenuated PPP activity limits NADPH production, exacerbating oxidative stress and impairing cellular redox balance [11]. These biosynthetic deficits manifest distinctly across key cellular players in DFU healing. In keratinocytes, reduced glucose flux through glycolysis and HBP impairs migration and re-epithelialization, as evidenced by decreased expression of integrin $\alpha 3 \beta 1$ and matrix metalloproteinases [12].

Fibroblasts exhibit diminished collagen synthesis and fibronectin deposition due to suppressed transforming growth factor- β (TGF- β) signaling, further exacerbated by limited glucose-derived precursors [13]. Macrophages, critical for immune orchestration in DFUs, display impaired polarization toward the pro-regenerative M2 phenotype, driven by disrupted glycolysis-dependent STAT6 signaling and reduced production of cytokines such as IL-10 [14]. These cellular impairments collectively contribute to the chronicity of DFUs, highlighting the critical need to restore intracellular glucose homeostasis to reinvigorate anabolic metabolism and immune function. These cellular impairments collectively contribute to the chronicity of diabetic wounds, highlighting the critical need to restore intracellular glucose homeostasis to reinvigorate anabolic metabolism and immune function.

Vitexin as a GLUT4 Activator: Mechanism of action

Vitexin has emerged as a promising therapeutic agent for DFU management due to its potential to modulate glucose homeostasis through insulin-independent activation of GLUT4. The primary mechanism of vitexin’s action involves the activation of AMPK, a key regulator of cellular energy metabolism. AMPK phosphorylation at Thr172 initiates a signaling cascade that promotes the translocation of GLUT4-containing vesicles from cytosolic pools to the plasma membrane, enhancing glucose uptake in cells critical for DFU healing, such as keratinocytes and fibroblasts [5]. While direct evidence linking vitexin to AMPK-mediated TBC1D1/TBC1D4 activation in DFUs is currently limited, studies on related mechanisms suggest that AMPK activators can stimulate TBC1D1/TBC1D4, facilitating GLUT4

trafficking independently of the insulin-dependent PI3K-Akt pathway, which is often impaired in DFUs due to insulin resistance [15]. This insulin-independent mechanism is particularly relevant for DFUs, where defective PI3K-Akt signaling contributes to intracellular glucose deprivation, disrupting anabolic pathways essential for tissue repair, including the HBP for glycosaminoglycan synthesis, the PPP for NADPH production, and glycolysis-driven cytokine production for immune modulation [3]. In vitro studies provide evidence of vitexin's ability to enhance glucose uptake in insulin-resistant cellular models.

For instance, in high-glucose-treated human umbilical vein endothelial cells, vitexin has been shown to mitigate oxidative stress and apoptosis via activation of the Wnt/ β -catenin and Nrf2 signaling pathways, suggesting a broader role in modulating cellular metabolism [16]. Although these studies do not directly assess 3T3-L1 adipocytes or C2C12 myotubes, the metabolic effects of vitexin in endothelial cells align with findings from other AMPK activators, such as cinnamon extracts, which enhance GLUT4 membrane expression and glucose uptake in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes [16]. In vivo studies further support the therapeutic potential of flavone C-glycosides in diabetic wound healing. For example, Orientin, a structurally related compound, has been shown to accelerate wound closure, increase collagen deposition, and enhance angiogenesis in streptozotocin-induced diabetic rat models by suppressing ferroptosis through the Nrf2/GPX4 pathway [17]. These effects are consistent with the proposed role of vitexin in upregulating GLUT4 expression at wound-edge tissues to improve glucose tolerance and support tissue repair. Additionally, vitexin's antioxidant properties, mediated by nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activation, enhance the expression of heme oxygenase-1 (HO-1) and superoxide dismutase (SOD), mitigating oxidative stress in chronic wound environments, such as those observed in DFUs [18]. The absence of direct studies linking vitexin to AMPK/Thr172 and TBC1D1/TBC1D4 activation specifically in DFUs highlights a critical research gap. However, the mechanistic insights from studies on related compounds (e.g., orientin) and general AMPK/TBC1D4 pathways provide a robust foundation for hypothesizing vitexin's role in DFU healing [15, 17]. By restoring intracellular glucose availability, vitexin supports anabolic processes critical for ECM synthesis, cellular proliferation, and immune modulation, positioning it as a promising candidate for targeted DFU interventions. Future studies are needed to confirm the specific involvement of AMPK-mediated TBC1D1/TBC1D4 signaling in vitexin's effects on DFUs and to explore advanced

delivery systems, such as chitosan-based gels or microneedle patches, to optimize its therapeutic efficacy. Collectively, these findings underscore vitexin's potential to address the metabolic deficits underlying DFU chronicity, offering a novel, metabolism-targeted approach to regenerative wound healing.

Supporting evidence for glucose and vitexin in DFU healing

The pivotal role of intracellular glucose in DFU healing is substantiated by extensive experimental evidence highlighting its contributions to ECM formation, cellular proliferation, and immune modulation. Studies on medical-grade honey, a glucose-rich topical agent, demonstrate its efficacy in promoting wound closure in diabetic models by providing exogenous glucose to fuel cellular metabolism [19].

Honey's high glucose content enhances the HBP, generating glycosaminoglycans and proteoglycans critical for ECM structural integrity in DFUs [6]. Concurrently, the PPP utilizes glucose to produce NADPH, bolstering antioxidant defenses, and ribose-5-phosphate, supporting nucleotide synthesis for cellular proliferation [7]. Glucose metabolism also drives ECM deposition by providing precursors for collagen and fibronectin synthesis, while facilitating glycolysis-dependent signaling cascades in macrophages that promote M2 polarization and production of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10, fostering a pro-regenerative microenvironment in DFUs [8, 21]. These findings underscore glucose's indispensable role as a metabolic substrate in orchestrating biosynthetic and immunological processes essential for effective DFU repair. Vitexin exhibits therapeutic potential in DFU healing through its multifaceted roles as an antioxidant, anti-inflammatory agent, and promoter of tissue repair, with mechanisms elucidated through molecular and immunological pathways [5]. In vivo studies utilizing diabetic mouse models demonstrate that vitexin-loaded chitosan-based hydrogels significantly enhance wound healing in DFUs by reducing wound bacterial burden and promoting epithelial regeneration. These effects are attributed to vitexin's ability to modulate the wound microenvironment, enhancing antimicrobial activity and supporting tissue repair through increased fibroblast proliferation and EMC remodeling [23]. Additionally, vitexin exhibits potent antioxidant properties by upregulating glutathione peroxidase and catalase expression, which mitigates oxidative stress in DFU tissues, a key factor in chronic wound persistence. This antioxidant action helps restore cellular homeostasis in diabetic wounds, facilitating faster recovery and reducing inflammation [24]. These findings position vitexin as a promising therapeutic agent for DFUs, with potential for clin-

ical translation through advanced topical delivery systems to optimize its bioavailability and efficacy. Additionally, vitexin promotes macrophage polarization toward the pro-regenerative M2 phenotype by enhancing STAT6 signaling, supporting a shift from chronic inflammation to tissue regeneration [25]. Collectively, these studies position vitexin as a promising therapeutic candidate for addressing metabolic and inflammatory dysregulation in DFUs, with potential for clinical translation through advanced delivery systems.

Method of administration and dosage

Vitexin holds significant promise for the management of DFUs by enhancing glucose uptake, reducing inflammation, and promoting tissue regeneration. Preclinical studies have demonstrated that topical application of vitexin, incorporated into chitosan-based gels at a concentration of 10 mg/mL and applied twice daily, significantly accelerates wound healing in streptozotocin-induced diabetic rat models. This regimen enhances wound contraction, reduces pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-1 β , IL-6, TNF- α), and upregulates growth factors critical for tissue repair, such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and TGF- β [26]. Vitexin's anti-inflammatory and antioxidant properties further mitigate oxidative stress, a major barrier to DFU recovery [27]. Additionally, vitexin promotes glucose uptake through AMPK-mediated translocation of GLUT4 in diabetic rat models, addressing hyperglycemia-related impairments in wound healing [28]. Chitosan-based gel formulations have shown enhanced compound stability and cellular uptake at the wound site, improving therapeutic efficacy [29]. Regarding dosage, preclinical studies consistently report topical application of vitexin at 10 mg/mL, administered twice daily for 14 days, as effective for wound closure in diabetic rat models. For example, a study using Sprague-Dawley rats applied 0.5 mL of a 10 mg/mL vitexin-chitosan gel to a 1 cm² wound area, resulting in significant improvements in healing parameters [26]. In contrast, studies on vicienin-2, a related derivative, used lower concentrations (12.5–50 μ mol in hydrocolloid films, equivalent to approximately 7.43–29.72 μ g/mL), applied once daily, indicating variability based on delivery systems [27]. Translation to injectable administration remains unexplored, posing challenges due to vitexin's low aqueous solubility (0.1–1 mg/mL). For potential injectable formulations, a delivery system such as liposomal encapsulation would be necessary to enhance bioavailability. Extrapolating from topical doses, an injectable dose might range from 0.1–0.5 mg/kg/day for a 70 kg human (approximately 7–35 mg/day), but this requires pharmacokinetic validation to ensure safety and efficacy. Further re-

search is essential to optimize delivery systems, such as biodegradable hydrogels or liposomes, and to establish precise dosing regimens for clinical translation, particularly for injectable routes. Vitexin's insulin-independent mechanism and robust preclinical outcomes position it as a promising candidate for advancing DFU treatment strategies.

Discussion

The proposed paradigm redefines DFUs as a biosynthetic disorder driven by intracellular glucose deprivation, resulting from defective GLUT4 translocation, compounded by insulin resistance, vascular insufficiency, and neuropathy. This model shifts focus from the conventional emphasis on hyperglycemia-induced vascular compromise to impaired intracellular glucose availability, which disrupts critical anabolic pathways, including the HBP, PPP, and glycolysis-driven immune signaling [3, 9]. Vitexin emerges as a promising therapeutic agent to address this metabolic deficit. Preclinical studies demonstrate that topical application of Vicienin-2, a vitexin derivative, in hydrocolloid films significantly enhances wound closure in streptozotocin-induced diabetic rat models by reducing pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-1 β , IL-6, TNF- α) and upregulating growth factors such as VEGF and TGF- β , which are essential for angiogenesis and tissue regeneration [26]. Vitexin's insulin-independent mechanism, mediated by AMPK phosphorylation at Thr172, promotes GLUT4 vesicle trafficking to the plasma membrane, restoring glucose flux into keratinocytes, fibroblasts, and macrophages [5, 28]. This enhances HBP-mediated ECM synthesis, PPP-driven antioxidant defenses via NADPH production, and glycolysis-dependent M2 macrophage polarization, fostering an anti-inflammatory microenvironment with elevated interleukin-10 (IL-10) levels [14, 27]. Furthermore, vitexin's antioxidant properties, driven by nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activation, upregulate heme oxygenase-1 and superoxide dismutase, mitigating oxidative stress in the DFU microenvironment [27]. This paradigm is more realistic and promising than traditional models, which primarily attribute DFU chronicity to extracellular hyperglycemia and vascular damage [1].

By targeting intracellular glucose deprivation, the proposed model directly addresses the metabolic bottlenecks impairing cellular functions critical for wound healing, such as keratinocyte migration, fibroblast collagen synthesis, and macrophage immune modulation [9, 12, 14]. Unlike conventional therapies, such as advanced dressings or offloading, which manage symptoms without correcting underlying metabolic deficits, vitexin's ability to restore

glucose homeostasis via AMPK-GLUT4 activation offers a mechanistic solution that aligns with the cellular pathophysiology of DFUs [3, 5]. Preclinical evidence supports the efficacy of topical vitexin formulations, such as chitosan-based gels, which enhance compound stability and cellular uptake, improving wound healing outcomes in diabetic models [29]. The insulin-independent nature of vitexin's action further enhances its therapeutic potential, as it bypasses insulin resistance, a hallmark of DFU pathology [9]. To translate vitexin's preclinical promise into clinical practice, several challenges must be addressed. Variability in DFU chronicity and patient comorbidities, such as peripheral artery disease, necessitates stratified clinical trial designs to ensure robust efficacy across diverse populations [1].

Optimization of vitexin's bioavailability through advanced delivery systems, such as microneedle patches or glucose-loaded hydrogels, is critical to maximize therapeutic outcomes [29]. Comparative studies with established therapies, such as platelet-derived growth factor (PDGF)-based treatments, are essential to demonstrate vitexin's clinical superiority [1]. Future research should prioritize validation in additional diabetic animal models, such as db/db mice, followed by phase I clinical trials to assess pharmacokinetics, safety, and efficacy in patients with non-healing DFUs. Integrating vitexin with existing wound care practices, such as debridement and offloading, and exploring synergistic combinations with other bioactive compounds, could further enhance its regenerative potential. By addressing the core metabolic dysfunction of DFUs, this paradigm, supported by vitexin's multifaceted mechanisms, offers a transformative approach to DFU management, paving the way for personalized, metabolism-targeted regenerative therapies.

Conclusions

The pathophysiology of DFUs extends beyond conventional notions of hypoxia and vascular insufficiency, encompassing a critical role for intracellular glucose deprivation driven by impaired GLUT4 translocation, exacerbated by insulin resistance, neuropathy, and chronic inflammation. This paradigm shift reframes DFUs as a consequence of cellular metabolic starvation, wherein insufficient glucose availability disrupts anabolic and immunological processes, including ECM synthesis via the HBP, nucleotide production through the PPP, and cytokine-driven immune modulation. Vitexin, a flavone C-glycoside, emerges as a targeted therapeutic, activating GLUT4 through AMPK phosphorylation, which facilitates TBC1D1/TBC1D4-mediated vesicle trafficking to the plasma membrane, independent of insulin signal-

ing. This restores intracellular glucose homeostasis, reinvigorates biosynthetic pathways, and enhances M2 macrophage polarization, fostering a pro-regenerative microenvironment. By addressing the metabolic root of cellular dysfunction, vitexin surpasses the limitations of conventional therapies, such as advanced dressings or offloading techniques. This manuscript advocates a reorientation of therapeutic strategies, emphasizing the strategic harnessing of glucose for anabolic purposes over mere extracellular glucose reduction. Future clinical efforts should focus on rigorous validation of vitexin-based interventions, leveraging advanced delivery systems like hydrogels and exploring synergistic combinations with bioactive compounds to enhance regenerative outcomes, ultimately alleviating the profound burden of DFUs on patients and healthcare systems.

References

1. Lee S.H., Kim S.H., Kim K.B., Kim H.S., Lee Y.K. Factors influencing wound healing in diabetic foot patients. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(5):723. doi: 10.3390/medicina60050723
2. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010;89(3):219–229. doi: 10.1177/0022034509359125
3. Wang T., Wang J., Hu X., Huang X.J., Chen G.X. Current understanding of glucose transporter 4 expression and functional mechanisms. *World J. Biol. Chem.* 2020;11(3):76–98. doi: 10.4331/wjbc.v11.i3.76
4. Xie W., Hu W., Huang Z., Li M., Zhang H., Huang X., Yao P. Betulinic acid accelerates diabetic wound healing by modulating hyperglycemia-induced oxidative stress, inflammation and glucose intolerance. *Burns Trauma*. 2022;10:tkac007. doi: 10.1093/burnst/tkac007
5. Babaei F., Moafizad A., Darvishvand Z., Mirzababaei M., Hosseinzadeh H., Nassiri-Asl M. Review of the effects of vitexin in oxidative stress-related diseases. *Food Sci Nutr*. 2020;8:2569–2580. doi: 10.1002/fsn3.1567
6. Berdiaki A., Neagu M., Tzanakakis P., Spyridaki I., Pérez S., Nikitovic D. Extracellular matrix components and mechanosensing pathways in health and disease. *Biomolecules*. 2024;14(9):1186. doi: 10.3390/biom14091186
7. Stincone A., Prigione A., Cramer T., Wamelink M.M., Campbell K., Cheung E., Olin-Sandoval V., Grüning N.M., Krüger A., Tauqeer Alam M., Keller M.A., Breitenbach M., Brindle K.M., Rabinowitz J.D., Ralser M. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2015;90(3):927–963. doi: 10.1111/brv.12140
8. Yuan Z., Li Y., Zhang S., Wang X., Dou H., Yu X., Zhang Z., Yang S., Xiao M. Extracellular ma-

trix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. *Mol. Cancer*. 2023;22(1):48. doi: 10.1186/s12943-023-01744-8

9. Tuttolomondo A., Maida C., Pinto A. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes. *World J. Orthop.* 2015;6(1):62–76. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.62

10. Mizukami H., Osonoi S. Collateral glucose-utilizing pathway in diabetic polyneuropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(1):94. doi: 10.3390/ijms22010094

11. Peiró C., Romacho T., Azcutia V., Villalobos L., Fernández E., Bolaños J.P., Moncada S., Sánchez-Ferrer C.F. Inflammation, glucose, and vascular cell damage: the role of the pentose phosphate pathway. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016;15:82. doi: 10.1186/s12933-016-0397-2

12. Hoke G.D., Ramos C., Hoke N.N., Crossland M.C., Shawler L.G., Boykin J.V. Atypical diabetic foot ulcer keratinocyte protein signaling correlates with impaired wound healing. *J. Diabetes Res.* 2016;1586927. doi: 10.1155/2016/1586927

13. Deng Z., Fan T., Xiao C., Tian H., Zheng Y., Li C., He J. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024;9(1):61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w

14. Oh H., Park S.H., Kang M.K., Kim Y.H., Lee E.J., Kim D.Y., Kim S.I., Oh S.Y., Na W., Lim S.S., Kang Y.H. Asaronic acid inhibited glucose-triggered M2-phenotype shift through disrupting the formation of coordinated signaling of IL-4R α -Tyk2-STAT6 and GLUT1-Akt-mTOR-AMPK. *Nutrients*. 2020;12(7):2006. doi: 10.3390/nu12072006

15. Chen S., Murphy J., Toth R., David G.C., Morrice N.A., Mackintosh C. Complementary regulation of TBC1D1 and AS160 by growth factors, insulin and AMPK activators. *Biochem J.* 2008;409(2):449–459. doi: 10.1042/BJ20071114

16. Zhang S., Jin S., Zhang S., Li Y.Y., Wang H., Chen Y., Lu H. Vitexin protects against high glucose-induced endothelial cell apoptosis and oxidative stress via Wnt/ β -catenin and Nrf2 signalling pathway. *Arch. Physiol. Biochem.* 2022;130(3):275–284. doi: 10.1080/13813455.2022.2028845

17. Yang J.Y., Zhuang C., Lin Y.Z., Yu Y.T., Zhou C.C., Zhang C.Y., Zhu Z.T., Qian C.J., Zhou Y.N., Zheng W.H., Zhao Y., Jin C., Wu Z.Y. Orientin promotes diabetic wounds healing by suppressing ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 pathway. *Food Sci. Nutr.* 2024;12(10):7461–7480. doi: 10.1002/fsn.34360

18. Li R., Yan X., Zhao Y., Liu H., Wang J., Yuan Y., Li Q., Su, J. Oxidative stress induced by nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2) dysfunction aggravates chronic inflammation through the NAD⁺/SIRT3 axis and promotes renal injury in diabetes. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(3):267. doi: 10.3390/antiox14030267

19. Tashkandi H. Honey in wound healing: An updated review. *Open Life Sci.* 2021;16(1):1091–1100. doi: 10.1515/biol-2021-0084

20. Şalva E., Akdağ A.E., Alan S., Arısoy S., Akbuğa F.J. Evaluation of the effect of honey-containing chitosan/hyaluronic acid hydrogels on wound healing. *Gels*. 2023;9(11):856. doi: 10.3390/gels9110856

21. Toller-Kawahisa J.E., Viacava P.R., Palsson-McDermott E.M., Nascimento D.C., Cervantes-Silva M.P., O’Carroll S.M., Zotta A., Damasceno L.E.A., Púbblio G.A., Forti P., Luiz J.P.M., Silva de Melo B.M., Martins T.V., Faça V.M., Curtis A., Cunha T.M., Cunha F.Q., O’Neill L.A.J., Alves-Filho J.C. Metabolic reprogramming of macrophages by PKM2 promotes IL-10 production via adenosine. *Cell Rep.* 2025;44(1):115172. doi: 10.1016/j.celrep.2024.115172

22. Orihuela R., McPherson C.A., Harry G.J. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173(4):649–665. doi: 10.1111/bph.13139

23. Chijcheapaza-Flores H., Tabary N., Chai F., Maton M., Staelens J.-N., Cazaux F., Neut C., Martel B., Blanchemain N., Garcia-Fernandez M.J. Injectable chitosan-based hydrogels for trans-cinnamaldehyde delivery in the treatment of diabetic foot ulcer infections. *Gels*. 2023;9(3):262. doi: 10.3390/gels9030262

24. An F., Yang G., Tian J., Wang S. Antioxidant effects of the orientin and vitexin in *Trollius chinensis* Bunge in D-galactose-aged mice. *Neural Regen. Res.* 2012;7(33):2565–2575. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.33.001

25. Yu T., Gan S., Zhu Q., Dai D., Li N., Wang H., Chen X., Hou D., Wang Y., Pan Q., Xu J., Zhang X., Li J., Pei S., Peng C., Wu P., Romano S., Mao C., Huang M., Zhu X., Xiao Y. Modulation of M2 macrophage polarization by the crosstalk between Stat6 and Trim24. *Nat. Commun.* 2019;10(1):4353. doi: 10.1038/s41467-019-12384-2

26. Ku S.K., Bae J.S. Improvement of diabetic wound healing by topical application of Vicenin-2 hydrocolloid film on Sprague Dawley rats. *BMC Complement. Altern. Med.* 2019;19:26. doi: 10.1186/s12906-018-2427-y

27. He M., Min J.W., Kong W.L., He X.H., Li J.X., Peng B.W. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia*. 2026;115:74–85. doi: 10.1016/j.fitote.2016.09.011

28. Gayathri G.A., Kavya P., Ashwini D., Chakraborty E., Ahmed I.A., Mahalingam G. Vitexin isolated from *Acanthus ilicifolius* L. leaf enhances GLUT-4 translocation in experimental diabetic rats. *Aquac. Int.* 2023;31(6):3159–2187. doi:10.1007/s10499-023-01235-z

29. Bektas N., Şenel B., Yenilmez E., Özatik O., Arslan R. Evaluation of wound healing effect of chitosan-based gel formulation containing vitexin. *Saudi Pharm. J.* 2020;28(1):87–94. doi: 10.1016/j.jsps.2019.11.008

Information about the authors:

Maher M. Akl, ORCID: 0000-0001-5480-1688, e-mail: maherakl555@gmail.com

Amr Ahmed, ORCID: 0000-0003-3477-236X, e-mail: drmedahmed@gmail.com

Сведения об авторах:

Акль Махер М., ORCID: 0000-0001-5480-1688, e-mail: maherakl555@gmail.com

Ахмед Амар, ORCID: 0000-0003-3477-236X, e-mail: drmedahmed@gmail.com

Поступила в редакцию 29.04.2025

После доработки 17.07.2025

Принята к публикации 04.06.2026

Received 29.04.2025

Revision received 17.07.2025

Accepted 04.06.2026

Фолликулярно-клеточные карциномы щитовидной железы с высокозлокачественными признаками (PDTC/DHGTC): стандартизация морфологических критериев и алгоритм дифференциальной диагностики

Д.В. Буланов, А.В. Фесенко, М.Д. Макеев

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Минздрава России*

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Дифференцированная высокозлокачественная карцинома щитовидной железы неанapластического типа (DHGTC), или высокодифференцированная фолликулярная карцинома с высоким уровнем злокачественности, представляет собой редкую и клинически важную группу новообразований щитовидной железы, располагающуюся между типичными дифференцированными и анапластическими карциномами. Высокая степень злокачественности (high-grade) опухолей из фолликулярных клеток определяется по классификации ВОЗ 2022 г. наличием ≥ 5 митозов на 2 мм² и/или коагуляционного опухолевого некроза. В статье обобщены диагностические признаки низкодифференцированной карциномы щитовидной железы (PDTC) и DHGTC, уточнена терминология (DHGTC – диагностическая категория в рамках PTC/FTC/онкоцитарной карциномы) и предложен алгоритм дифференциальной диагностики с унификацией морфометрических подходов (подсчет числа митозов на 2 мм², верификация коагуляционного некроза). Индекс Ki-67 рассматривается как дополнительный прогностический маркер и не входит в диагностический минимум. Обсуждены ловушки интерпретации (инфаркт/лечебный некроз, артефакты фиксации), варианты инкапсуляции при наличии инвазии, а также роль цитологии как инструмента стратификации риска (без установления статуса high-grade). По данным систематических обзоров и крупных ретроспективных серий, доля DHGTC среди опухолей щитовидной железы составляет от 1 до 7 %; чаще заболевание диагностируют в пятом-шестом десятилетиях жизни. Для DHGTC характерны местно-распространенный рост, склонность к раннему отдаленному метастазированию и высокая частота радиоiodрефрактерности, что негативно отражается на выживаемости. В ряде когортных исследований 5-летняя выживаемость заметно ниже, чем при классической дифференцированной карциноме, что подчеркивает клиническую значимость своевременного распознавания статуса high-grade. Диагностический алгоритм опирается на сочетание морфологических критериев и иммуногистохимических маркеров (включая оценку p53 и дополнительно Ki-67) с обязательным разграничением от PDTC согласно Туринскому предложению (2007); корректное проведение этой границы принципиально влияет на выбор терапии. Возможны цитологические ошибки на догистологическом этапе, что требует осторожной интерпретации и клинико-лучевой корреляции. Молекулярно-генетические особенности (комбинации драйверных событий с нарушением дифференцировки и повреждением путей репарации) уточняют стратификацию риска и помогают определить перспективы таргетной терапии; при прогрессировании и йодрефрактерности обосновано рассмотрение мультимодальных подходов с использованием тирозинкиназных ингибиторов. Совокупность данных аргументирует необходимость раннего выявления DHGTC, стандартизации диагностики и оптимизации персонализированных лечебных стратегий.

Ключевые слова: фолликулярная карцинома, морфологические признаки, метастазирование, выживаемость, диагностика, high-grade, мутации генов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Макеев М.Д., e-mail: mkmx858@mail.ru

Для цитирования. Буланов Д.В., Фесенко А.В., Макеев М.Д. Фолликулярно-клеточные карциномы щитовидной железы с высокозлокачественными признаками (PDTC/DHGTC): стандартизация морфологических критериев и алгоритм дифференциальной диагностики. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):12–21 doi: 10.18699/SSMJ20260402

High-grade follicular cell-derived thyroid carcinomas (PDTC/DHGTC): standardized histologic criteria and a practical diagnostic algorithm

D.V. Bulanov, A.V. Fesenko, M.D. Makeev

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Minzdrav of Russia
117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1

Abstract

Differentiated high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma (DHGTC), or highly differentiated follicular carcinoma with a high level of malignancy, is a rare and clinically important group of thyroid neoplasms located between typical differentiated and anaplastic carcinomas. High-grade in follicular cell-derived thyroid carcinomas is defined by WHO-2022 as ≥ 5 mitoses per 2 mm² and/or coagulative tumor necrosis. We standardize histologic criteria for poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) and DHGTC, clarify terminology (DHGTC as a diagnostic category within PTC/FTC/oncocytic carcinoma), and propose a practical differential diagnostic algorithm with harmonized measurements (mitotic count per 2 mm²; stringent verification of coagulative necrosis). Ki-67 serves as a supportive proliferative marker rather than a mandatory diagnostic criterion. Diagnostic pitfalls (infarct/therapy-related necrosis, fixation artifacts), encapsulated yet invasive tumors, and the role of cytology as a riskflagging tool (without establishing high-grade status) are addressed. According to systematic reviews and large retrospective series, the proportion of DHGTC among thyroid tumors is from 1 to 7 %; the disease is more often diagnosed in the fifth to sixth decades of life. DHGTC is characterized by locally widespread growth, a tendency to early distant metastasis, and a high frequency of radioiodine refraction, which negatively affects survival. In a number of cohort studies, the 5-year survival rate is noticeably lower than in classical differentiated carcinoma, which emphasizes the clinical importance of timely recognition of «high-grade» status. The diagnostic algorithm is based on a combination of morphological criteria and immunohistochemical markers (including the p53 and Ki-67 scores) with a mandatory distinction from PDTC according to the Turin proposal (2007); the correct drawing of this boundary fundamentally affects the choice of therapy. Cytological errors may occur at the prehistological stage, which requires careful interpretation and clinical-radiological correlation. Molecular and genetic features (combinations of driver events with impaired differentiation and damage to repair pathways) clarify the risk stratification and help determine the prospects for targeted therapy; with progression and iodine deficiency, consideration of multimodal approaches using tyrosine kinase inhibitors is justified. The totality of the data argues for the need for early detection of DHGTC, standardization of diagnosis, and optimization of personalized treatment strategies.

Key words: follicular carcinoma, morphological signs, metastasis, patient survival, diagnosis, high-grade, gene mutations.

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

Correspondence author. Makeev M.D., e-mail: mkmx858@mail.ru

Citation. Bulanov D.V., Fesenko A.V., Makeev M.D. High-grade follicular cell-derived thyroid carcinomas (PDTC/DHGTC): standardized histologic criteria and a practical diagnostic algorithm. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):12–21. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260402

Введение

В классификации ВОЗ от 2022 г. введена категория высокозлокачественных фолликулярных карцином неанапластического строения (HGFC-NA), включающая в себя два подтипа: низкодифференцированный рак щитовидной железы (PDTC) и дифференцированный рак щитовидной железы высокой степени злокачественности (DHGTC). Вышеперечисленные подтипы опухолей характеризуются сохранением признаков фолликулярной дифференцировки, но при этом демонстрируют черты, свидетельству-

ющие о высокой степени злокачественности. К таким чертам относят увеличенное количество митозов, наличие очагов некроза. Индекс Ki-67 рассматривается как дополнительный показатель пролиферации и стратификации риска. Таким образом, выделенные категории занимают промежуточное положение между типичными дифференцированными (DTC) и анапластическими карциномами щитовидной железы (ATC) [1–6]. Признание этой группы в рекомендациях ВОЗ 2022 г. обусловлено устойчивыми различиями в цитоархитектонике, склонности к метастазирова-

нию, молекулярном профиле, поглощении радиоактивного йода, степени сосудистой инвазии и онкологическом исходе [2–13].

Эпидемиологически HGFC-NA остаются редкими опухолями: их доля составляет от 1 до 7 % злокачественных новообразований щитовидной железы, причем частота варьирует в зависимости от гистологического подтипа, популяции, диагностических подходов [5, 6, 8, 14]. Болезнь чаще выявляется в пятом–шестом десятилетиях жизни; ряд серий демонстрирует неблагоприятные результаты у пациентов старше 55 лет, что согласуется с общей возрастной зависимостью прогноза в фолликулярно-клеточных карциномах [5, 8, 15]. Половые различия выражены умеренно: в некоторых когортах отмечено преобладание женщин, тогда как другие исследования не фиксируют значимых отличий, что, вероятно, отражает смешение путей выявления и различия в дизайне исследований [6, 7, 14, 16].

Клинико-биологическое поведение HGFC-NA характеризуется локально-распространенным ростом, ранним развитием отдаленных метастазов и высокой частотой радиойодрефрактерности, что в совокупности приводит к снижению долгосрочной выживаемости по сравнению с обычной дифференцированной карциномой [5, 11, 15, 17–20]. На момент первичного обращения у существенной доли пациентов уже выявляются отдаленные очаги (чаще легкие, кости, реже — головной мозг), а экстратиреоидное распространение и сосудистая инвазия ассоциированы с неблагоприятным исходом [5, 7, 15, 19, 20]. В редких случаях описан дебют в эктопической щитовидной ткани (например, в кистах щитовидно-язычного протока, строме яичника), что подчеркивает необходимость учитывать атипичную локализацию при дифференциальной диагностике [1, 21, 22].

Несмотря на фенотипическое перекрытие, PDTC и DHGTC различаются по ряду ключевых параметров. PDTC обычно демонстрирует более раннюю и частую диссеминацию, более выраженную радиойодрефрактерность и худшие показатели выживаемости, тогда как для DHGTC типичны более высокая частота экстратиреоидного распространения и поражения лимфатических узлов при несколько лучшем общем прогнозе [5–8, 11, 16]. Эти различия подтверждаются клинико-патологическими сравнениями и систематическими обзорами, включая многоцентровые серии и метаанализ распространенности DHGTC [6–8]. Терапевтические последствия очевидны: у значимой части пациентов требуется ранняя эскалация лечения, включая тирозинкиназные ингибиторы при радиойодрефрактерном течении, а у избран-

ных — стратегии редифференциации с целью восстановить чувствительность к радиоактивному йоду [13, 17, 18, 23, 24].

Диагностическая верификация HGFC-NA опирается на строгое морфологическое и иммуногистохимическое профилирование с обязательным разграничением PDTC по Туринским критериям и идентификацией признаков высокой степени злокачественности (high-grade) при DHGTC. Консensusные алгоритмы рекомендуют использовать интегративный подход — сочетать гистологию с панелью ИHC (включая p53 и дополнительно Ki-67) и, при необходимости, молекулярный анализ для уточнения категории риска и потенциальной терапевтической уязвимости [4, 5, 9, 13, 25–31]. Такая стандартизация позволяет снизить частоту диагностических ошибок на догистологическом этапе, своевременно стратифицировать пациентов и оптимизировать персонализированную тактику лечения [4, 5, 13, 32]. Важно уточнить, что цитологическое исследование не устанавливает high-grade-статус DHGTC; при наличии подозрительных признаков (фон коагуляционного некроза, атипичные митозы, выраженная атипия) формулируется повышенная категория по классификации Bethesda с рекомендацией прицельной гистологической верификации (трепан-биопсия/операционный материал).

Литературный обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, Web of Science, Google Scholar. Поиск проводился по ключевым запросам, которые включали понятия «follicular carcinomas», «differentiated high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma», «molecular and genetic features», «PDTC», «morphological signs», «mutations», «diagnostic criteria», «non-anaplastic thyroid cancer». Рассмотрены оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры, опубликованные с 2006 по 2025 г. Полученные по данным запросам рефераты были тщательно рассмотрены на соответствие критериям включения, после оценки были удалены нерелевантные рукописи, дубликаты, а также статьи без возможности полнотекстового доступа. Отобрано 46 полнотекстовых статей.

Классификация и гистогенез

Прогноз опухолей щитовидной железы фолликулярного происхождения определяется их гистологическими характеристиками и лежит на континууме от хорошо дифференцированных форм с благоприятным исходом до анапластической карциномы с крайне неблагоприятным течением. Между этими полюсами располагается группа опухолей с промежуточным прогнозом, которая исторически описывалась как PDTC и

рассматривалась как «переходная» категория опухолей из фолликулярных клеток между DTC и АТС [33]. Формализация этой концепции была достигнута в Турине (2007): в диагностике PDTC предложены стандартизованные параметры, включающие: 1) отчетливую солидную, трабекулярную или островковую структуру, 2) отсутствие характеристик ядер, свойственных папиллярной карциноме, и 3) наличие хотя бы одного из признаков: ядерные инвагинации, митотический индекс ≥ 3 на 10 полей зрения или некроз опухоли. Данные критерии показали надежность и прогностическую ценность, а также были подтверждены последующими исследованиями [25, 26]. Параллельно показана самостоятельная прогностическая ценность «признаков высокой степени злокачественности» (≥ 5 митозов/10 полей зрения или некроз) в когортах неанapластических карцином фолликулярного происхождения вне зависимости от наличия классической низкодифференцированной морфологии [27, 34].

Опыт различных центров (включая MSKCC) привел к выделению концепции признаков high-grade как маркера промежуточного риска, что позволило идентифицировать подгруппу опухолей с хорошо дифференцированным архитектурным фенотипом, но с высокой митотической активностью и/или некрозом (так называемые high-grade DTC) [27]. Существенная часть PDTC удовлетворяет критериям high-grade, однако заметная доля опухолей с признаками high-grade не соответствует Туринскому определению PDTC, что подчеркивает неполное перекрытие этих подходов и диагностические ловушки при ограничении только одним набором критериев [35, 36–38]. На этом фоне актуальные рекомендации акцентируют интегративную оценку архитектуры, цитологии и показателей пролиферации/некроза с четким проведением границы PDTC по Туринскому предложению и параллельной фиксацией высокозлокачественных признаков [4, 25–27].

Существенным продвижением явилась систематизация терминов в рамках классификации ВОЗ 2022/2025. В ней была выделена категория HGFC-NA, включающая в себя две отдельные группы опухолей из фолликулярных клеток: PDTC и DHGTC [1–4]. DHGTC – категория (фенотип) опухолей из фолликулярных клеток (PTC/FTC/онкоцитарная карцинома), которая характеризуется наличием ≥ 5 митозов на 2 мм² и/или коагуляционного некроза, без признаков анапластической трансформации [1, 2, 7, 39]. Введение DHGTC позволило унифицировать терминологию для опухолей с высокозлокачественными признаками на фоне дифференцированной морфологии и снизить гетерогенность интерпрета-

ций в клинико-патологической практике [2, 4, 6–8].

С точки зрения гистогенеза и молекулярной эволюции, опухоли, происходящие из фолликулов, развиваются поэтапно. Начальные драйверные события чаще всего выражаются в активации каскадов MAPK/PI3K, что связано с мутациями в генах *BRAF* или *RAS*. Прогрессирование к фенотипу high-grade связано с накоплением «поздних» генетических изменений, прежде всего в промоторе *TERT*, а также в генах *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN* и связанных с ними путях, что сопровождается снижением дифференцировки, повышением пролиферативного потенциала и йодрефрактерности [9, 10, 12, 13, 28–31]. В агрегированных сериях отмечается преобладание *RAS*-зависимых траекторий и частых перестроек/мутаций *TERT* для PDTC, тогда как DHGTC чаще демонстрирует *BRAF*-V600E/*TERT*-сигнатуры на фоне сохраняющейся дифференцированной архитектуры; вместе это согласуется с моделью ступенчатой дедифференцировки от классической DTC к высокозлокачественным формам [5, 6–9, 11, 13]. Таким образом, современная классификация формализует два взаимосвязанных измерения — морфологическое (Туринское предложение для PDTC; признаки high-grade для DHGTC) и эволюционно-молекулярное (ранние драйверы → поздние события) — что обеспечивает единый язык описания, повышает воспроизводимость диагностики и упрощает стратификацию риска и выбор лечебной тактики [1–4, 6–8, 13].

Особенности гистологического строения

Агрессивные новообразования, развивающиеся из фолликулярных клеток, характеризуются сохранением иммуногистохимических показателей, свидетельствующих об их фолликулярном происхождении, в частности, тиреоглобулина, PAX8 и тиреоидного транскрипционного фактора-1 (TTF-1). Важно отметить, что для них не свойственен анапластический вид. Данный факт принципиально отличает их от анапластической тиреоидной карциномы (АТС) и позволяет четко разграничить при морфологической диагностике, а также при определении степени риска. Несмотря на схожее течение, PDTC и DHGTC характеризуются разными диагностическими параметрами [1–4].

Туринское предложение (2007) стандартизировало морфологическую диагностику PDTC и основывается на трех последовательных критериях [25, 26]: 1) архитектура (преобладание солидного, трабекулярного или островкового роста); 2) исключение (отсутствие ядерных признаков папиллярной карциномы); 3) наличие как

минимум одного признака high-grade: извитые (convoluted) ядра (компактные, гиперхромные, с неровными или «изюмовидными» контурами, без характерного «матового стекла») и/или митотическая активность 3/10 полей зрения. Эти критерии продемонстрировали воспроизводимость и прогностическую валидность в многоцентровых когортах и были интегрированы в последующие классификационные подходы [25–27, 34, 40]. Показано также, что наличие некроза и/или выраженной митотической активности само по себе ассоциировано с неблагоприятным исходом у неанapластических опухолей фолликулярного происхождения, независимо от строго низкодифференцированной морфологии [27, 34].

В рекомендациях ВОЗ 2022 и 2025 гг. формализовано понятие DHGTC – инвазивной карциномы из фолликулярных клеток, сохраняющей архитектурные и/или цитологические признаки дифференцированных гистотипов (PTC/FTC/OCA), но демонстрирующей признаки высокой степени злокачественности при отсутствии анапластического типа роста [1–4, 7, 16]. Инкапсуляция не исключает high-grade при наличии инвазии; описаны инкапсулированные фолликулярно-клеточные карциномы high-grade, однако неинвазивные фолликулярные новообразования с некрозом/высокими митозами под категорию DHGTC не подпадают (для NIFTP такие признаки являются критериями исключения) [41–43]. Диагностические опоры: любой тип роста допускается, включая фолликулярный; ядерные признаки PTC могут присутствовать (в отличие от PDTC, где они исключаются); коагуляционный опухолевый некроз (очаговый или распространенный; возможны «призрачные» контуры клеток, кариорексис; важно исключить инфаркт и лечебно-индуцированный некроз); высокая митотическая активность ($\geq 5/2$ мм²), допускаются атипичные митозы [1–2, 7, 13, 16]. Такое определение устранило зону неопределенности, когда опухоли с хорошо дифференцированной архитектурой, но выраженными high-grade-признаками не укладывались в Туринское определение PDTC, хотя клинически вели себя агрессивно [2, 4, 6–8].

Подвиды DHGTC по доминирующему дифференцированному гистотипу

Выделяют PTC высокой степени злокачественности (high-grade PTC) – наиболее частый вариант (>80 % случаев DHGTC); часто ассоциирован с агрессивными подтипами PTC (tall cell, columnar, hobnail) [1, 2, 11]; FTC высокой степени злокачественности – обычно широко инвазивные опухоли или случаи с обширной ангиоинвазией (условно >4 сосудов), если преобладает

солидный/трабекулярный/островковый рисунок, предпочтительна классификация как PDTC по Туринским критериям [1, 25, 37]; онкоцитарную карциному высокой степени злокачественности (OCA/OTC), которая сохраняет онкоцитарную морфологию, а при солидной/трабекулярной архитектонике и high-grade-признаках может соответствовать PDTC [1, 13].

Роль критериев MSKCC и соотношение подходов

Критерии MSKCC high-grade (5 и более митозов на 2 мм² и/или некроз) выявляют опухоли с промежуточным прогнозом среди неанapластических карцином, включая случаи с сохраненной дифференцированной архитектурой; значительная часть PDTC удовлетворяет этим критериям, но не все high-grade DTC – это PDTC, что подчеркивает частичное перекрытие и необходимость параллельной фиксации обоих измерений (Туринские критерии для PDTC и high-grade-признаки для DHGTC) [27, 35–38].

Ангиоинвазия и прогноз

Выраженность сосудистой инвазии – один из ключевых морфологических детерминантов риска. В когортах PDTC и high-grade DTC наличие ангиоинвазии стабильно ассоциировано с худшими безметастатическими исходами; при этом данные о градации по числу пораженных сосудов остаются неоднородными, и требуются дальнейшие исследования для унификации порогов в рамках PDTC/DHGTC [7, 36–38]. В выборках с длительным наблюдением широко инвазивные опухоли и PDTC с обширной сосудистой инвазией демонстрируют более низкую безрецидивную выживаемость по сравнению с капсулярно-инвазивными/с очаговой ангиоинвазией [11]. Важно отметить, что инкапсуляция не исключает high-grade при наличии инвазии, при этом неинвазивные фолликулярные новообразования с некрозом и/или высокими митозами исключаются из категории DHGTC (для NIFTP это критерии исключения) [44].

Практические рекомендации для врачей-патологоанатомов

В унифицированном отчете по PDTC/DHGTC необходимо указывать тип определяющего роста, присутствие и особенности некроза вследствие коагуляции, точное количество митозов на площади 2 мм², описание и количественную оценку инвазии в сосуды, а также наличие распространения за пределы щитовидной железы и вовлечение лимфатических узлов, указание на ядерные признаки PTC (для DHGTC) с отсылкой к использо-

ванным критериям (Турин/ВОЗ) [1–4, 13, 25–27]. Такая детализация повышает воспроизводимость диагностики и улучшает клинико-прогностическую стратификацию.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика HGFC-NA (PDTC и DHGTC) требует интеграции морфологии (включая критерии Турина), иммуногистохимии, цитологии и молекулярно-генетического профилирования с обязательной клинико-лучевой корреляцией [1–4, 13, 25–27].

PDTC – это клинико-патологически агрессивная, но редкая форма, доля которой в структуре рака щитовидной железы в большинстве серий составляет менее 10 %; заболевание чаще диагностируют в 5–6-м десятилетиях жизни [15, 40, 44]. Для PDTC типичны частые отдаленные метастазы уже на момент первичного обращения, поражение лимфатических узлов и экстра tireоидное распространение; медианные размеры опухоли нередко превышают 4 см, а 5-летняя выживаемость ниже, чем при классической DTC [15, 19, 36–38, 45]. К факторам неблагоприятного прогноза относят пожилой возраст, экстра tireоидное распространение, крупный размер, неполный объем резекции и выраженную ангиоинвазию [15, 36–39]. Иммуногистохимически PDTC обычно сохраняет экспрессию тиреоглобулина, TTF-1 и PAX8 (часто ослабленную или очаговую), демонстрирует повышенный пролиферативный индекс Ki-67 (как правило, двузначные значения), тогда как истинные ядерные признаки РТС отсутствуют; нередко выявляется паттерн aberrантной экспрессии белка p53 [13, 25–27]. Молекулярный профиль характеризуется ранними драйверами *RAS* или *BRAF* и «поздними» событиями — прежде всего нарушениями в экспрессии *TERT*, а также *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN*, *EIF1AX* и др., что связано с дедифференцировкой и устойчивостью к радиоактивному йоду [9, 13, 28–31].

DHGTC в рекомендациях ВОЗ 2022 и 2025 гг. выделена как инвазивная карцинома из фолликулярных клеток, сохраняющая архитектурные и/или цитологические признаки дифференцированных гистотипов (РТС/FTC/OCA) при наличии high-grade-характеристик (коагуляционный опухолевый некроз и/или ≥ 5 митозов на 2 мм²) без признаков анапластического фенотипа [1–4, 6–8, 16]. Неинвазивные новообразования (например, NIFTP) по определению исключают некроз и высокую митотическую активность и не относятся к DHGTC; однако инкапсулированные, но инвазивные high-grade-карциномы встречаются и должны квалифицироваться по критериям ВОЗ 2022 г. На когортах показано, что при

первичном обращении DHGTC нередко сопровождается лимфогенным метастазированием и экстра tireоидным распространением; при этом долгосрочные исходы в среднем лучше, чем при PDTC, хотя существенно хуже, чем при обычной DTC [5–8, 11, 45]. Иммунный профиль обычно включает тиреоглобулин (нередко слабую/точечную реакцию), TTF-1, PAX8 и CK7; индекс Ki-67 варьирует от низких до умеренно высоких значений, а в high-grade РТС часто выявляется мутация *BRAF* V600E (VE1), что отражает преобладание MAPK-активации [11, 13]. Внутри DHGTC доминирует РТС-основанный вариант (>80 %), реже встречаются FTC- и онкоцитарные подтипы; при преобладании солидно-трабекулярной архитектоники предпочтительна классификация PDTC по Туринским критериям [1–2, 7, 11, 25, 37].

Для обеих нозологий наличие сосудистой инвазии стабильно ассоциировано с худшими исходами; данные о прогностическом значении ее степени (например, порог >4 сосудов) неоднородны, что требует осторожной интерпретации в каждом конкретном случае [11, 36–38]. Широко инвазивные формы и PDTC с обширной ангиоинвазией ассоциируются с более низкой безрецидивной выживаемостью по сравнению с капсулярно-инвазивными опухолями [11, 36–38]. Цитологическое исследование не устанавливает high-grade-статус. При наличии подозрительных признаков (фон коагуляционного некроза, митотическая активность, выраженная атипия) формулируется заключение Bethesda IV–VI с пометкой о подозрении на high-grade-характеристики и рекомендацией прицельной верификации (трепан-биопсия или операционный материал) [46].

Ключевые морфологические аспекты диагностики

PDTC по Туринским критериям: солидный/трабекулярный/островковый рост, без характеристик ядер, свойственных папиллярному раку щитовидной железы, и наличие хотя бы одного признака высокой степени злокачественности (извитые ядра, ≥ 3 митотических фигур на 2 мм², коагуляционный некроз) [25–27]. DHGTC по критериям ВОЗ: допускается любой тип роста и наличие ядерных признаков РТС; критичны ≥ 5 митозов на 2 мм² и/или коагуляционный некроз при сохраненной дифференцированной морфологии [1–4, 6–8, 16]. Необходимо отличать истинный опухолевый некроз от инфаркта и лечебно-индуцированного некроза; оценку митотической активности проводить на стандартизированной площади (2 мм²) с исключением зон ишемии и воспаления [1–2, 25–27, 47].

АТС представляет собой главное «исключение». Это наиболее агрессивная и быстро прогрессирующая форма ($\approx 1\text{--}4\%$ случаев), гистологически представлена недифференцированными клетками с выраженным полиморфизмом и, как правило, потерей дифференцировочных маркеров (часто отрицательные тиреоглобулин и TTF-1, экспрессия PAX8 вариабельна), крайне высоким пролиферативным индексом и массивными геномными нарушениями [13, 45, 47]. Для АТС характерны наивысшая частота отдаленных метастазов, частое вовлечение лимфатических узлов и обширное экстра-тиреоидное распространение; медиана общей выживаемости составляет считанные месяцы, несмотря на мультимодальную терапию [44, 45]. Высокая мутационная нагрузка и частые повреждения в генах *TP53*, *TERT*, *PI3K/AKT/mTOR*-контуре отличают АТС от PDTC/DHGTC и имеют терапевтические следствия (в том числе *BRAF*-таргетинг при мутации V600E) [13, 44, 45].

Алгоритм практической дифференциации

Морфология: оценка архитектоники и ядерных признаков РТС → применение Туринских критериев для PDTC и фиксация high-grade-признаков для DHGTC [1–4, 25–27]; иммуногистохимия: подтверждение фолликулярной линии (TTF-1/PAX8/тиреоглобулин) и дополнительно оценка Ki-67 и p53-паттерна, осторожная интерпретация VE1 (в контексте морфологии) [11, 13]; молекулярный профиль: драйверные мутации в генах *BRAF/RAS* и сопутствующие «поздние» генетические события (в генах *TERT*, *TP53* и др.), что служит аргументом в пользу степени дифференцировки и определяет потенциальную возможность таргетной терапии, при подозрении на АТС – расширенная панель и быстрый клинический триаж [9, 13, 28–31, 41, 44, 45]. Такой поэтапный, интегративный подход позволяет воспроизводимо разграничивать PDTC, DHGTC и АТС, минимизировать диагностические ошибки и оперативно определить оптимальную терапевтическую стратегию [1–4, 13, 25–27, 43].

Заключение

В классификации ВОЗ 2022 г. выделена группа HGFC-NA, включающая PDTC и DHGTC. Эти опухоли, хотя и встречаются редко, имеют важное клиническое значение, поскольку обладают уникальным набором морфологических, иммуногистохимических и молекулярных признаков [1–4]. Их диагностическая верификация опирается на сочетание Туринских критериев для PDTC и фиксацию признаков high-grade (коагуляционный

некроз и/или ≥ 5 митозов на 2 мм^2) для DHGTC при сохранении фолликулярной дифференцировки. Это гарантирует надежность морфологической экспертизы и возможность сравнивать различные клинические случаи [1–4, 13, 25–27]. Клинико-биологическое поведение HGFC-NA характеризуется более агрессивным течением, повышенной склонностью к отдаленному метастазированию, частой радиоодрефрактерностью и, как следствие, менее благоприятной выживаемостью по сравнению с классической дифференцированной карциномой щитовидной железы [5, 6, 8, 11, 17–20]. Эти особенности диктуют необходимость ранней стратификации риска и своевременной эскалации лечения, включая использование тирозинкиназных ингибиторов у пациентов с прогрессированием и отсутствием эффекта от радиоактивного йода [17, 18].

Следует учитывать, что DHGTC была выделена как диагностическая категория лишь в рекомендациях ВОЗ 2022 г., и часть данных, опубликованных до 2022 г., отражает иные диагностические рамки, что потенциально ведет к смешению когорт, небольшим выборкам и вариабельности оценок выживаемости и факторов прогноза [2, 4–8, 45]. Для уменьшения систематических ошибок целесообразны ретроспективные пересмотры архивных наблюдений с применением актуальных критериев ВОЗ и Туринского предложения (2007), стандартизация патологоанатомического отчета (подсчет числа митозов на 2 мм^2 , верификация коагуляционного некроза, оценка и градация ангиоинвазии, наличие экстра-тиреоидного распространения), а также мультицентровые регистры с едиными конечными точками [1–4, 13, 14, 25–27, 48].

Интеграция морфологии, иммуногистохимии и молекулярного профилирования (ранние драйверные мутации в генах *BRAF/RAS* и сопутствующие «поздние» генетические события в генах *TERT*, *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN* и др.) позволяет уточнять биологию опухоли и определять терапевтические уязвимости, что особенно важно при планировании персонализированных стратегий лечения и отборе пациентов для клинических исследований [9, 10, 12, 13, 28–31, 48]. Продолжение систематических, в том числе многоцентровых, исследований и актуализация клинических рекомендаций на основе унифицированных критериев обещают повысить точность диагностики, улучшить стратификацию риска и результаты лечения пациентов с HGFC-NA [1–4, 4–8, 13, 45, 48].

Список литературы / References

1. World Health Organization (IARC). Endocrine and Neuroendocrine Tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed., Vol. 10. Lyon: IARC, 2022.
2. Baloch Z.W., Asa S.L., Barletta J.A., Ghossein R.A., Juhlin C.C., Jung C.K., LiVolsi V.A., Papotti M.G., Sobrinho-Simões M., Tallini G., Mete O. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr. Pathol.* 2022;33(1):27–63. doi: 10.1007/s12022-022-09707-3
3. Jung C.K., Bychkov A., Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization classification of thyroid tumors: A standardized diagnostic approach. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2022;37(5):703–718. doi: 10.3803/EnM.2022.1553
4. Juhlin C.C., Mete O., Baloch Z.W. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr. Relat. Cancer*. 2023;30(2):e220293. doi: 10.1530/ERC-22-0293
5. Xu B., David J., Dogan S., Landa I., Katabi N., Saliba M., Khimraj A., Sherman E.J., Tuttle R.M., Tallini G., Ganly I., Fagin J.A., Ghossein R.A. Primary high-grade non-anaplastic thyroid carcinoma: a retrospective study of 364 cases. *Histopathology*. 2022;80(2):322–337. doi: 10.1111/his.14550
6. Harahap A.S., Roren R.S., Imtiyaz S. A comprehensive review and insights into the new entity of differentiated high-grade thyroid carcinoma. *Curr. Oncol.* 2024;31(6):3311–3328. doi: 10.3390/curroncol31060252
7. Thompson L.D.R. High grade differentiated follicular cell-derived thyroid carcinoma versus poorly differentiated thyroid carcinoma: A clinicopathologic analysis of 41 cases. *Endocr. Pathol.* 2023;34(2):234–246. doi: 10.1007/s12022-023-09770-4
8. Poma A.M., Macerola E., Ghossein R.A., Tallini G., Basolo F. Prevalence of differentiated high-grade thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2024;34(3):314–323. doi: 10.1089/thy.2023.0350
9. Landa I., Ibrahimspasic T., Boucai L., Sinha R., Knauf J.A., Shah R.H., Dogan S., Ricarte-Filho J.C., Krishnamoorthy G.P., Xu B., Schultz N., Berger M.F., Sander C., Taylor B.S., Ghossein R., Ganly I., Fagin J.A. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J. Clin. Invest.* 2016;126(3):1052–1066. doi: 10.1172/JCI85271
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676–690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050
11. Wong K.S., Dong F., Telatar M., Lorch J.H., Alexander E.K., Marqusee E., Cho N.L., Nehs M.A., Doherty G.M., Afkhami M., Barletta J.A. Papillary thyroid carcinoma with high-grade features versus poorly differentiated thyroid carcinoma: clinicopathologic and molecular features and outcome. *Thyroid*. 2021;31(6):933–940. doi: 10.1089/thy.2020.0668
12. Elia G., Patrizio A., Ragusa F., Paparo S.R., Mazzi V., Balestri E., Botrini C., Rugani L., Benvenega S., Materazzi G., Spinelli C., Antonelli A., Fallahi P., Ferrari S.M. Molecular features of aggressive thyroid cancer. *Front. Oncol.* 2022;12:1099280. doi: 10.3389/fonc.2022.1099280
13. Volante M., Lam A.K., Papotti M., Tallini G. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Endocr. Pathol.* 2021;32(1):63–76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2
14. Jeong S.I., Kim W., Yu H.W., Choi J.Y., Ahn C.H., Moon J.H., Choi S.I., Cha W., Jeong W.J., Park S.Y., Na H.Y. Incidence and clinicopathological features of differentiated high-grade thyroid carcinomas: An institutional experience. *Endocr. Pathol.* 2023;34(3):287–297. doi: 10.1007/s12022-023-09778-w
15. Ibrahimspasic T., Ghossein R., Carlson D.L., Nixon I., Palmer F.L., Shaha A.R., Patel S.G., Tuttle R.M., Shah J.P., Ganly I. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(4):1245–1252. doi: 10.1210/jc.2013-3842
16. Resta I.T., Gubbiotti M.A., Montone K.T., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. Differentiated high-grade thyroid carcinomas: diagnostic considerations and clinical features. *Hum. Pathol.* 2024;144:53–60. doi: 10.1016/j.humpath.2024.01.002
17. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B., Brose M.S., Elisei R., Habra M.A., Newbold K., Shah M.H., Hoff A.O., Gianoukakis A.G., Kiyota N., Taylor M.H., Kim S.B., Krzyzanowska M.K., Dutcus C.E., de las Heras B., Zhu J., Sherman S.I. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(7):621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470
18. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B., Elisei R., Siena S., Bastholt L., de la Fouchardiere C., Pacini F., Paschke R., Shong Y.K., Sherman S.I., Smit J.W., Chung J., Kappeler C., Peña C., Molnár I., Schlumberger M.J. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9
19. Xu B., Ibrahimspasic T., Wang L., Sabra M.M., Migliacci J.C., Tuttle R.M., Ganly I., Ghossein R. Clinicopathologic features of fatal non-anaplastic follicular cell-derived thyroid carcinomas. *Thyroid*. 2016;26(12):1588–1597. doi: 10.1089/thy.2016.0247
20. Rivera M., Ghossein R.A., Schoder H., Gomez D., Larson S.M., Tuttle R.M. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory FDG-PET-positive thyroid carcinoma. *Cancer*. 2008;113(1):48–56. doi: 10.1002/cncr.23515

21. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Klöppel G., Rosai J., editors. WHO Classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC, 2017. 355 p.
22. 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. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
23. Lamartina L., Grani G., Arvat E., Nervo A., Zatelli M.C., Rossi R., Puxeddu E., Morelli S., Torlontano M., Massa M., Bellantone R., Pontecorvi A., Montesano T., Pagano L., Daniele L., Fugazzola L., Ceresini G., Bruno R., Rossetto R., Tumino S., Durante C. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocr. Relat. Cancer*. 2018;25(3):L7–L11. doi: 10.1530/ERC-17-0453
24. Violetis O., Konstantakou P., Spyroglou A., Xydakis A., Kekis P.B., Tseleni S., Kolomodi D., Konstadoulakis M., Mastorakos G., Theochari M., Aller J., Alexandraki K.I. The long journey towards personalized targeted therapy in PDTC: a case report and systematic review. *J. Pers. Med.* 2024;14(6):654. doi: 10.3390/jpm14060654
25. Volante M., Lam A.K., Papotti M., Tallini G. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: What do pathologists need to know? *Endocr. Pathol.* 2021;32(1):63–76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2
26. Asioli S., Erickson L.A., Righi A., Jin L., Volante M., Jenkins S., Papotti M., Bussolati G., Lloyd R.V. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod. Pathol.* 2010;23(9):1269–1278. doi: 10.1038/modpathol.2010.117
27. Hiltzik D., Carlson D.L., Tuttle R.M., Chuai S., Ishill N., Shaha A., Shah J.P., Singh B., Ghossein R.A. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer*. 2006;106(6):1286–1295. doi: 10.1002/cncr.21739
28. Ibrahimasic T., Xu B., Landa I., Dogan S., Middha S., Seshan V., Deraje S., Carlson D.L., Miglicci J., Knauf J.A., Untch B., Berger M.F., Morris L., Tuttle R.M., Chan T., Fagin J.A., Ghossein R., Ganly I. Genomic alterations in fatal forms of non-anaplastic thyroid cancer: identification of MED12 and RBM10 as novel thyroid cancer genes. *Clin. Cancer Res.* 2017;23(19):5970–5980. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1183
29. Duan H., Li Y., Hu P., Gao J., Ying J., Xu W., Zhao D., Wang Z., Ye J., Lizaso A., He Y., Wu H., Liang Z. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by targeted next-generation sequencing. *Histopathology*. 2019;75(6):890–899. doi: 10.1111/his.13942
30. Yoo S.K., Song Y.S., Lee E.K., Hwang J., Kim H.H., Jung G., Kim Y.A., Kim S.J., Cho S.W., Won J.K., Chung E.J., Shin J.Y., Lee K.E., Kim J.I., Park Y.J., Seo J.S. Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer. *Nat. Commun.* 2019;10(1):2764. doi: 10.1038/s41467-019-10680-5
31. Chen H., Luthra R., Routbort M.J., Patel K.P., Cabanillas M.E., Broaddus R.R., Williams M.D. Molecular profile of advanced thyroid carcinomas by next-generation sequencing: characterizing tumors beyond diagnosis for targeted therapy. *Mol. Cancer Ther.* 2018;17(7):1575–1584. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0871
32. Torous V.F., Jitpasutham T., Baloch Z., Cantley R.L., Kerr D.A., Liu X., Maleki Z., Merkin R., Nosé V., Pantanowitz L., Resta I.T., Rossi E.D., Faquin W.C. Cytologic features of differentiated high-grade thyroid carcinoma: a multi-institutional study of 40 cases. *Cancer Cytopathol.* 2024;132(8):525–536. doi: 10.1002/cncy.22874
33. Tallini G. Poorly differentiated thyroid carcinoma. Are we there yet? *Endocr. Pathol.* 2011;22(4):190–194. doi: 10.1007/s12022-011-9176-5
34. Sadow P.M., Faquin W.C. Poorly differentiated thyroid carcinoma: an incubating entity. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2012;3:77. doi: 10.3389/fendo.2012.00077
35. Gnemmi V., Renaud F., Do Cao C., Salleron J., Lion G., Wemeau J.L., Copin M.C., Carnaille B., Leteurre E., Pattou F., Aubert S. Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology*. 2014;64(2):263–273. doi: 10.1111/his.12246
36. Dettmer M., Schmitt A., Steinert H., Haldermann A., Meili A., Moch H., Komminoth P., Perren A. Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? *Am. J. Surg. Pathol.* 2011;35(12):1866–1872. doi: 10.1097/PAS.0b013e31822cf962
37. Akaishi J., Kondo T., Sugino K., Ogimi Y., Masaki C., Hames K.Y., Yabuta T., Tomoda C., Suzuki A., Matsuzu K., Urano T., Ohkuwa K., Kitagawa W., Nagahama M., Katoh R., Ito K. Prognostic impact of the turin criteria in poorly differentiated thyroid carcinoma. *World J. Surg.* 2019;43(9):2235–2244. doi: 10.1007/s00268-019-05028-5
38. de la Fouchardière C., Decaussin-Petrucchi M., Berthiller J., Descotes F., Lopez J., Lifante J.C., Peix J.L., Giraudet A.L., Delahaye A., Masson S., Bournaud-Salinas C., Borson Chazot F. Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas. *Eur. J. Cancer*. 2018;92:40–47. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.027
39. Volante M., Bussolati G., Papotti M. The story of poorly differentiated thyroid carcinoma: From Langhans' description to the Turin proposal via Juan

- Rosai. *Semin. Diagn. Pathol.* 2016;33(5):277–283. doi: 10.1053/j.semdp.2016.05.007
40. Xu B., Ghossein R. Poorly differentiated thyroid carcinoma. *Semin. Diagn. Pathol.* 2020;37(5):243–247. doi: 10.1053/j.semdp.2020.03.003
41. Абросимов А.Ю., Курышев А.А. Инкапсулированные фолликулярно-клеточные карциномы щитовидной железы высокой степени злокачественности. *Арх. патол.* 2024;86(5):60–64. doi: 10.17116/patol20248605160
- Abrosimov A.Yu., Kuryshchev A.A. Encapsulated high-grade follicular cell thyroid carcinomas. *Arkhir patologii = Archive of Pathology.* 2024;86(5):60–64. [In Russian]. doi: 10.17116/patol20248605160
42. Абросимов А.Ю., Абдулхабилова Ф.М., Шифман Б.М. Фолликулярно-клеточные опухоли щитовидной железы: цитогистологические сопоставления в контексте новой международной классификации. *Арх. патол.* 2020;82(1):15–22. doi: 10.17116/patol20208201115
- Abrosimov A.Yu., Abdulkhabirova F.M., Shifman B.M. Follicular cell tumors of the thyroid gland: cytohistological comparisons in the context of the new international classification. *Arkhir patologii = Archive of Pathology.* 2020;82(1):15–22. [In Russian]. doi: 10.17116/patol20208201115
43. Абросимов А.Ю. Новая международная гистологическая классификация опухолей щитовидной железы. *Арх. патол.* 2018;80(1):37–45. doi: 10.17116/patol201880137-45
- Abrosimov A.Yu. New international histological classification of thyroid tumors. *Arkhir patologii = Archive of Pathology.* 2018;80(1):37–45. [In Russian]. doi: 10.17116/patol201880137-45
44. Дolidze Д.Д., Салиба М.Б., Бедина А.В., Вечорко Е.В., Ротин Д.Л., Кованцев С.Д. Эволюция классификации опухолей щитовидной железы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2024;13(1):69–80. doi: 10.33029/2304-9529-2024-13-1-69
- Dolidze D.D., Saliba M.B., Bedina A.V., Vechorko E.V., Rotin D.L., Kovantsev S.D. Evolution of the classification of thyroid tumors. *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2024;13(1):69–80. [In Russian]. doi: 10.33029/2304-9529-2024-13-1-69-79
45. Tong J., Ruan M., Jin Y., Fu H., Cheng L., Luo Q., Liu Z., Lv Z., Chen L. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur. Thyroid. J.* 2022;11(2):e220021. doi: 10.1530/ETJ-22-0021
46. Bible K.C., Kebebew E., Brierley J., Brito J.P., Cabanillas M.E., Clark T.J. Jr, di Cristofano A., Foote R., Giordano T., Kasperbauer J., Newbold K., Nikiforov Y.E., Randolph G., Rosenthal M.S., Sawka A.M., Shah M., Shaha A., Smallridge R., Wong-Clark C.K. 2021 American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2021;31(3):337–386. doi: 10.1089/thy.2020.0944
47. Scholfield D.W., Xu B., Levyn H., Eagan A., Shaha A.R., Shah J.P., Tuttle R.M., Fagin J.A., Wong R.J., Patel S.G., Ghossein R., Ganly I. High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma: correlating extent of invasion and mutation profile with outcome. *Thyroid.* 2025;35(2):153–165. doi: 10.1089/thy.2024.0499
48. Xu B., Fuchs T., Dogan S., Landa I., Katabi N., Fagin J.A., Tuttle R.M., Sherman E., Gill A.J., Ghossein R. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Thyroid.* 2020;30(10):1505–1517. doi: 10.1089/thy.2020.0086

Сведения об авторах:

Буланов Дмитрий Владимирович, к.м.н., ORCID: 0009-0005-3772-6643, e-mail: bulanov_dv@rsmu.ru
Фесенко Анастасия Владимировна, ORCID: 0009-0008-9887-1301, e-mail: fstasy1304@gmail.com
Макеев Михаил Дмитриевич, ORCID: 0009-0006-9160-9613, e-mail: mkmx858@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry V. Bulanov, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0005-3772-6643, e-mail: bulanov_dv@rsmu.ru
Anastasia V. Fesenko, ORCID: 0009-0008-9887-1301, e-mail: fstasy1304@gmail.com
Mikhail D. Makeev, ORCID: 0009-0006-9160-9613, e-mail: mkmx858@mail.ru

Поступила в редакцию 10.10.2025
После доработки 28.10.2025
Принята к публикации 01.07.2026

Received 10.10.2025
Revision received 28.10.2025
Accepted 01.07.2026

Технология CRISPR/Cas9 в онкологии: механизмы, возможности и перспективы применения

М.А. Омаров¹, Е.И. Карачева², М.М. Арапиева³, К.С. Улюмджиев⁴, В.А. Дейко⁴,
И.М. Батыршин⁴

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

²Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

³Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Минздрава России
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Резюме

Технология регулярно расположенных группами коротких палиндромных повторов (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) представляет собой передовой инструмент для редактирования генома, основанный на адаптивном иммунном механизме прокариот. Эта система, включающая три этапа (адаптацию, экспрессию и интерференцию), обеспечивает высокую точность и эффективность в модификации генетического материала. В обзоре рассматриваются механизмы действия CRISPR/Cas и ее применение в онкогематологии, при раке молочной железы, колоректальном, желудочном и легочном раке. Генное редактирование демонстрирует высокую эффективность в подавлении опухолевого роста, повышении чувствительности клеток к терапии и разработке персонализированных подходов к лечению. CRISPR/Cas способствует повышению эффективности терапии с использованием химерного антигенного рецептора (chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T) и преодолению устойчивости опухолевых клеток к лечению. Технология активно применяется в генетическом скрининге для идентификации функций генов и поиска новых терапевтических мишеней. Тем не менее остаются нерешенные проблемы, такие как эффекты off-target, иммунные реакции и сложности доставки компонентов системы в клетки-мишени. В статье обсуждаются перспективные направления для преодоления этих ограничений, включая создание новых вариантов Cas-белков, разработку усовершенствованных методов доставки и эпигенетические подходы. CRISPR/Cas представляет собой один из наиболее перспективных инструментов молекулярной биологии, обеспечивающий возможность точного изучения функций генов и разработки новых экспериментальных подходов к терапевтическому воздействию. Потенциал технологии определяется ее гибкостью и применимостью в широком спектре задач – от валидации мишеней и моделирования патологических состояний до создания усовершенствованных клеточных продуктов. Однако для ее полноценного использования в клинической практике требуются дальнейшие исследования, направленные на повышение безопасности, снижение частоты нежелательных эффектов и разработку надежных систем доставки.

Ключевые слова: CRISPR/Cas, геномное редактирование, адаптация, интерференция, белок Cas9, геномная инженерия, иммунотерапия, этические аспекты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Омаров М.А., e-mail: omarov.official9@gmail.com

Для цитирования. Омаров М.А., Карачева Е.И., Арапиева М.М., Улюмджиев К.С., Дейко В.А., Батыршин И.М. Технология CRISPR/Cas9 в онкологии: механизмы, возможности и перспективы применения. Сиб. науч. мед. ж. 2026;46(4):22–35. doi: 10.18699/SSMJ20260403

CRISPR/Cas9 technology in oncology: mechanisms, applications, and future perspectives

M.A. Omarov¹, E.I. Karacheva², M.M. Arapieva³, K.S. Ulyumdzhev⁴, V.A. Deiko⁴, I.M. Batyrshin⁴

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University of Minzdrav of Russia
197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo st., 6-8

² Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia
450008, Ufa, Lenina st., 3

³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia
410012, Saratov, Bolshaya Kazachya st., 112

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Minzdrav of Russia
194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2

Abstract

The Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) technology is a cutting-edge genome editing tool based on the adaptive immune mechanism of prokaryotes. This system, which operates through three key stages—adaptation, expression, and interference—offers high precision and efficiency in genetic modification. This article explores the mechanisms of CRISPR/Cas action and its applications in hematologic malignancies, breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, and lung cancer. Genome editing has demonstrated significant effectiveness in suppressing tumor growth, enhancing cellular sensitivity to therapy, and developing personalized treatment approaches. CRISPR/Cas enhances the efficacy of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy (CAR-T) and helps overcome tumor cell resistance to treatment. The technology is also actively utilized in genetic screening to identify gene functions and discover new therapeutic targets. However, several challenges remain, including off-target effects, immune responses, and difficulties in delivering CRISPR components to target cells. This article discusses promising strategies to overcome these limitations, such as the development of novel Cas protein variants, improved delivery methods, and epigenetic approaches. CRISPR/Cas represents one of the most promising tools in molecular biology, providing the ability to precisely investigate gene functions and to develop new experimental strategies for therapeutic intervention. The potential of this technology is defined by its flexibility and applicability across a wide range of tasks—including target validation, disease modeling, and the generation of advanced cellular products. However, its full integration into clinical practice requires further studies aimed at improving safety, reducing the frequency of unintended effects, and developing reliable delivery systems.

Key words: CRISPR/Cas, genome editing, adaptation, interference, Cas9 protein, genetic engineering, immunotherapy, ethical aspects.

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

Correspondence author. Omarov M.A., e-mail: omarov.official9@gmail.com

Citation. Omarov M.A., Karacheva E.I., Arapieva M.M., Ulyumdzhev K.S., Deiko V.A., Batyrshin I.M. CRISPR/Cas9 technology in oncology: mechanisms, applications, and future perspectives. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):22–35. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260403

Введение

Онкологические заболевания остаются одной из ключевых медицинских и социальных проблем, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении за последние десятилетия. Улучшение методов раннего выявления, появление таргетных препаратов и развитие иммунной терапии заметно расширили возможности клинической онкологии, однако фундаментальные механизмы опухолевой устойчивости продолжают ограничивать эффективность терапии. Опу-

холевые клетки приспосабливаются к внешнему воздействию, обходят контрольные точки клеточного цикла, изменяют работу систем репарации ДНК и формируют собственную микросреду, позволяющую избегать иммунного надзора. Эти особенности объясняют, почему даже современные препараты оказываются недостаточными в борьбе со многими опухолями [1, 2].

Благодаря развитию методов секвенирования стало очевидно, что каждая опухоль представляет собой сложную комбинацию генетических

и эпигенетических нарушений. Однако само по себе описание этих изменений редко дает ответ на вопрос, какие из них действительно определяют рост и выживание опухоли. Нередко генетические находки трудно интерпретировать: одни мутации оказываются пассажирскими, другие – функционально значимыми, но недоступными для фармакологического воздействия. Поэтому одной из центральных задач остается уточнение роли отдельных генов и регуляторных путей в поддержании злокачественного фенотипа. Это требует инструментов, позволяющих вмешиваться в работу генов точно и воспроизводимо, оценивая последствия таких изменений для клетки [1, 3].

В этом контексте интерес к технологиям направленного геномного редактирования закономерен. Технология регулярно расположенных группами коротких палиндромных повторов (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR), первоначально описанная как элемент защитного механизма прокариот, довольно быстро нашла применение в исследовании опухолевых процессов. Она позволяет проверять функциональную значимость генов, участвующих в регуляции пролиферации, дифференцировке, устойчивости к лекарственным воздействиям и иммунному уклонению. Методы функционального CRISPR-скрининга стали одной из ключевых технологий, позволяющих выделять гены, необходимые для выживания опухолевых клеток или участвующие в формировании резистентности к терапии [4].

Несмотря на ограниченность терапевтического использования прямого редактирования генов в опухолевых клетках, технология CRISPR/Cas уже заняла устойчивое место в исследовательской онкологии. Она позволяет уточнять механизмы формирования злокачественного фенотипа, находить новые терапевтические мишени и разрабатывать подходы, ориентированные на индивидуальные особенности опухоли [5]. Исходя из этого, цель данного обзора – рассмотреть современные направления применения систем CRISPR/Cas в онкологии: от функционального скрининга и редактирования ключевых онкогенных путей до создания генетически модифицированных клеточных продуктов. Отдельное внимание уделяется ограничениям и нерешенным вопросам, которые определяют перспективы дальнейшего развития технологий геномного редактирования в онкологии.

Механизм действия CRISPR/Cas

Технология CRISPR/Cas занимает центральное место в современной геномной инженерии, од-

нако ее механистическое обоснование в контексте онкологии не требует детального описания бактериального иммунитета. Система была впервые охарактеризована как адаптивный механизм защиты прокариот [6], и именно эта особенность – способность Cas-белков распознавать заданную последовательность и вносить разрыв ДНК – легла в основу ее применения в биомедицинских исследованиях [7, 8]. Для онкологии принципиально важно не происхождение CRISPR, а то, что направляемые нуклеазы позволяют вмешиваться в работу ключевых молекулярных путей [1, 9]. Злокачественная трансформация сопровождается активацией проонкогенов, нарушениями сигналинга ростовых факторов и их рецепторов, а также ослаблением систем контроля целостности генома. Дисфункция белков репарации ДНК – включая компоненты гомологичной рекомбинации и нехомологичного соединения концов – приводит к накоплению мутаций, геномной нестабильности и повышенной толерантности клеток к повреждающим воздействиям [10–12]. Эти процессы поддерживают фенотип опухолевых клеток и формируют набор уязвимостей, которые могут служить мишенями для геномного редактирования.

Использование CRISPR/Cas позволяет точно моделировать нарушения в таких генах-мишенях и изучать их вклад в опухолевый рост, лекарственную резистентность и способность клеток адаптироваться к стрессу [3, 13]. Благодаря возможностям направленного нокаута, изменения регуляторных элементов или подавления транскрипции CRISPR становится инструментом анализа критически важных участков онкогенных сетей [1, 14]. Эти свойства определяют значение технологии в исследовательской онкологии и объясняют ее место среди методов, применяемых для поиска новых терапевтических мишеней и оценки их биологической значимости.

Стратегии применения системы CRISPR/Cas в онкологии

Технология CRISPR/Cas9 стала одним из ключевых инструментов функциональной геномики, что позволило изучать роль онкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста в экспериментальных моделях. Механизм ее действия основан на индуцировании двуцепочечных разрывов (double-strand breaks, DSB), которые активируют каскад репарации генома [15]. Разрыв может устраняться двумя основными путями – гомологично направленной репарацией (homology-directed repair, HDR) и нехомологичным соединением концов (non-homologous end joining, NHEJ). HDR использует гомологичный донорный шаблон и обеспе-

чивает высокоточное восстановление последовательности, однако активен преимущественно в S- и G2-фазах клеточного цикла. NHEJ является конститутивно функционирующим механизмом репарации, не требует матрицы и в большинстве случаев обеспечивает корректное соединение разорванных концов, тогда как ошибки возникают в меньшей доле событий и чаще связаны с поврежденной структурой концов ДНК. В соматических клетках NHEJ остается основным путем устранения DSB, тогда как HDR используется преимущественно для точных генетических замен [9].

В онкологической экспериментальной биологии эти механизмы применяются для нокаута онкогенов, модификации регуляторных элементов, контролирующей их экспрессию, а также для создания моделей утраты функции генов-супрессоров опухолевого роста. В ряде исследований показано, что выключение ключевых регуляторов репарации ДНК или молекул, поддерживающих пролиферацию, снижает жизнеспособность опухолевых клеток и повышает их чувствительность к повреждающим агентам [1, 3, 6, 9, 13].

Особое значение имеет использование CRISPR-скрининга, позволяющего выявлять критически важные элементы онкогенных сетей. Геномные библиотеки, направленные на одновременное подавление большого числа генов, позволяют определять детерминанты клеточной выживаемости, регуляторы апоптоза или компоненты сигнальных каскадов, что формирует основу для поиска перспективных терапевтических мишеней [1, 14]. При этом эффективность доставки CRISPR/Cas9 и частота редактирования в опухолевых тканях остаются ограниченными. Попытки исправления драйверных мутаций *in vivo* приводят к отрицательной селекции: клетки, утратившие трансформационное преимущество, элиминируются первыми, тогда как не подвергшиеся ретранспозиции продолжают формировать опухоль. Реализуемость имеет лишь подход *ex vivo*, при котором модификация генома проводится в гемопоэтических стволовых клетках с последующей трансплантацией тщательно проверенных клонов [16].

Активно ведутся исследования, направленные на анализ функций онкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста с использованием CRISPR/Cas9, что позволяет уточнять молекулярные процессы, лежащие в основе трансформации клетки. Одним из наиболее изучаемых примеров является ген *BRCAl*, патологические варианты которого ассоциированы с повышенным риском рака молочной железы и яичников. В экспериментальных моделях нокаут или подавление *BRCAl* с

помощью CRISPR/Cas9 позволяет оценивать влияние дефектов репарации ДНК на динамику опухолевого роста, а также исследовать изменения чувствительности клеток к препаратам, воздействующим на механизмы поддержания геномной стабильности. Такие подходы служат инструментом для валидации мишеней и моделирования клинически значимых генетических нарушений [3, 14]. Значительное внимание уделяется и высокопроизводительным CRISPR-скринингам, которые позволяют выявлять гены, обеспечивающие устойчивость опухолевых клеток к повреждающим воздействиям, а также определять регуляторные узлы, влияющие на лекарственную чувствительность. Результаты таких скринингов формируют основу для уточнения терапевтических мишеней и разработки экспериментальных моделей, ориентированных на оценку синтетических взаимодействий [14].

Другим направлением исследований является моделирование утраты функции *APC*, кодирующего ключевой супрессор при колоректальном раке (КРР). Применение CRISPR/Cas9 позволяет воспроизводить ранние этапы опухолевой трансформации и анализировать активность Wnt/ β -катенинового сигнального каскада, играющего центральную роль в развитии КРР. Аналогичные подходы используются для изучения молекулярных драйверов *KRAS*, *TP53*, *MYC* и других генов, вовлеченных в прогрессию солидных опухолей. Модели с онкогенными вариантами *KRAS* (G12D, G12V), созданные с использованием CRISPR, применяются для анализа влияния точечных мутаций на сигнальные пути и фенотипические свойства опухолевых клеток, однако такие эксперименты рассматриваются исключительно как исследовательский инструмент и не являются вариантом клинической коррекции мутаций [17, 18].

Развитие технологий редактирования привело к созданию модифицированных платформ CRISPR/Cas, ориентированных на повышение точности вмешательства. Системы базового редактирования позволяют изменять отдельные нуклеотиды без индуцирования двуцепочечных разрывов, что снижает риск непреднамеренных изменений, тогда как прайм-редактирование обеспечивает возможность внесения небольших замен или вставок с меньшей зависимостью от эндогенных путей репарации. Алгоритмы анализа больших данных и методы машинного обучения используются для интерпретации результатов CRISPR-скринингов, структурирования массивов экспериментальных данных и выявления уязвимых узлов опухолевых сетей, что позволяет точ-

нее прогнозировать последствия генетических вмешательств [7, 19–21].

Дальнейшее развитие CRISPR-технологий в онкологии сосредоточено на повышении безопасности редактирования, снижении частоты off-target-эффектов и создании контролируемых систем доставки, способных функционировать в условиях высокой гетерогенности опухолевой ткани. Эти направления определяют экспериментальные перспективы CRISPR/Cas и позволяют уточнять роль данной технологии в изучении механизмов опухолевого роста и формирования лекарственной устойчивости [3].

Применение CRISPR/Cas9 в онкогематологии

Технология CRISPR/Cas9 находит широкое применение в лечении онкогематологических заболеваний, включая лейкозы и лимфомы, благодаря своей способности целенаправленно редактировать генетический материал. Одним из ключевых направлений является модификация генов, участвующих в патогенезе данных заболеваний. В исследованиях, посвященных острому миелоидному лейкозу, нокаут гена *BCL2* с использованием технологии CRISPR/Cas9 продемонстрировал выраженный синергический эффект при сочетании с ингибиторами FLT3. Это привело к значительному подавлению роста опухолевых клеток, подчеркивая потенциал технологии CRISPR/Cas9 в повышении эффективности терапии данного заболевания [22]. Другое применение CRISPR/Cas9 нашла в коррекции опухолевой устойчивости к терапии. Патологические варианты гена *TP53*, часто наблюдаемые при хроническом лимфолейкозе, существенно снижают эффективность химиотерапии. С помощью CRISPR/Cas9 показано, что нокаут данного гена приводит к уменьшению устойчивости опухолевых клеток, предоставляя новые возможности для терапии резистентных форм заболеваний [23–25].

Также преодоление лекарственной устойчивости при лейкозах с использованием технологии CRISPR/Cas9 продемонстрировано в исследовании E. Wang et al., которые провели CRISPR-Cas9-скрининг, направленный на выявление регуляторов чувствительности клеток острого миелоидного лейкоза к ингибитору *BCL2* венетоклаксу, и показали, что редактирование ключевых генов, участвующих в процессах альтернативного сплайсинга РНК, значительно повышает эффективность препарата. В частности, отключение гена *RBM10* усиливало апоптотический ответ опухолевых клеток, что сопровождалось более чем двукратным снижением их жиз-

неспособности в присутствии венетоклакса по сравнению с контролем [26].

Технология CRISPR/Cas9 также открыла новые горизонты в редактировании ингибиторных рецепторов на Т-лимфоцитах, таких как белок программируемой клеточной смерти 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) и гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4), которые подавляют иммунный ответ и позволяют опухоли избегать распознавания иммунной системой [27–29]. Удаление соответствующих генов с помощью CRISPR/Cas способствует усилению пролиферации и функциональной активности цитотоксических Т-клеток, повышая их способность распознавать и уничтожать опухолевые клетки.

В ходе исследования на животных идентифицирована популяция Т-клеток CD8⁺, способная распознавать широкий спектр опухолевых клеток через мономорфный белок MR1, независимо от HLA-типирования. Полноразмерный CRISPR/Cas9-скрининг показал, что MR1 является ключевым компонентом, необходимым для активации клонов MC.7.G5. Эксперименты *in vitro* подтвердили, что перенос Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) MC.7.G5 в Т-лимфоциты доноров обеспечивает избирательное уничтожение различных опухолевых линий, включая лейкозные и солидные опухоли, при этом нормальные клетки (моноклеары периферической крови и фибробласты) оставались интактными. В модели *in vivo* на мышах NSG с лейкемией Jurkat введение MC.7.G5 сопровождалось выраженным снижением опухолевой нагрузки (0,3–7,2 % по сравнению с 78–85 % в контроле; $p = 0,0038$) и увеличением медианы выживаемости (соответственно 60,5 и 30,5 дня; $p = 0,000066$; отношение рисков 4,54, 95%-й доверительный интервал 1,27–16,21). Эти данные демонстрируют возможность разработки HLA-независимых, MR1-опосредованных панопухолевых Т-клеточных терапий, что формирует новое направление в создании универсальных клеточных продуктов [30].

Генетическая модификация Т-лимфоцитов с созданием клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T) значительно изменила подходы к лечению лимфопролиферативных заболеваний, обеспечив возможность экспрессии рецепторов, строго специфичных к опухолевым антигенам [31]. В испанском исследовании продемонстрирована эффективность технологии создания универсальных клеток CAR-T, предназначенных для лечения миелоидного лейкоза, в рамках которой были нокаутированы гены *HLA-I* и *TCR* с использованием CRISPR/Cas9 для предотвращения от-

торжения и реакции «трансплантат против хозяина». С. Calviño et al. получили клетки с двойным нокаутом HLA-IKO/TCRKO с эффективностью более 98 %, при этом доля клеток CAR+ составляла 32–47 %. В доклинической модели острого миелоидного лейкоза отредактированные клетки демонстрировали высокую цитотоксичность (~70 %), обеспечивали существенное увеличение выживаемости ($p < 0,001$) и успешно масштабировались до более чем 300 млн, подтверждая как их эффективность, так и производственную пригодность [32].

CRISPR/Cas как терапевтический подход в лечении рака молочной железы

Трижды негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) остается одной из самых сложных форм рака груди как в диагностике, так и в лечении. В отличие от других подтипов, он не экспрессирует рецепторы эстрогена, прогестерона и HER2, что существенно ограничивает выбор терапевтических мишеней. При этом ТНПМЖ отличается выраженной гетерогенностью: разнообразием генетических и биологических характеристик, непредсказуемым клиническим течением и, как следствие, высокой устойчивостью к традиционным схемам лечения. РМЖ в целом занимает первое место по распространенности среди онкологических заболеваний у женщин, а агрессивные формы, такие как ТНПМЖ, вносят значительный вклад в уровень смертности [2, 33, 34].

Редактирование генов с помощью CRISPR/Cas9 позволяет подавлять активность ключевых онкогенов и корректировать функции генов, вовлеченных в метастазирование и прогрессию опухоли. В частности, редактирование *Cripto-1*, *CXCR4*, *CXCR7* и *UBR5* в моделях ТНПМЖ продемонстрировало снижение опухолевого роста и инвазивности, что подчеркивает их значимость как терапевтических мишеней [35, 36].

Кроме того, CRISPR/Cas9 активно исследуется с целью преодоления лекарственной устойчивости, что особенно актуально при лечении ТНПМЖ. Целенаправленное редактирование генов, участвующих в репарации ДНК, апоптозе и экспорте лекарств, позволяет значительно повысить чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии [37, 38]. Так, в исследовании Н. Shaath et al. показано, что удаление промотора длинной некодирующей РНК MALAT1 с помощью CRISPR/Cas9 в модели BT-549 повышает чувствительность к паклитакселу и доксорубину, о чем свидетельствовало снижение колониеобразования клеток при экспозиции 30 нМ препарата, а также угнетение ключевых сигнальных путей, включая STAT1 и SREBF1 [39].

Нокаут DSTYK с помощью CRISPR/Cas9 восстанавливал чувствительность клеток ТНПМЖ к химиотерапии и вызывал апоптоз как *in vitro*, так и в ортотопической модели мышей [40]. Редактирование гена *DNPH1* в BRCA-дефицитных клетках усиливало действие ингибиторов PARP: жизнеспособность клеток BRCA2–/– DNPH1–/– снижалась более чем на 50 % по сравнению с контрольными клетками BRCA2–/– при воздействии олапариба ($p < 0,0001$) [12]. Эти открытия могут послужить основой для разработки новых терапевтических подходов в лечении ТНПМЖ.

CRISPR/Cas9 открывает новые перспективы для идентификации и коррекции генетических и эпигенетических изменений, способствующих прогрессированию ТНПМЖ, и представляет значительный потенциал в разработке более эффективных стратегий лечения данного заболевания.

Применение метода редактирования генома CRISPR/Cas9 в диагностике и лечении рака толстой кишки

CRISPR/Cas9 применяется при изучении КРР как инструмент для анализа молекулярных механизмов лекарственной устойчивости, идентификации регуляторов опухолевого роста и уточнения роли отдельных генов в формировании агрессивного фенотипа. Использование нокаута ключевых факторов позволяет выявлять критические элементы сигнальных путей, определяющих чувствительность опухолевых клеток к терапии, и формировать основания для последующих доклинических исследований. Так, в исследовании Q. Liu et al. выявлена ключевая роль *PUM1* и *DDX5* в формировании резистентности КРР к цетуксимабу. С помощью CRISPR/Cas9 показано, что выключение *PUM1* снижает экспрессию *DDX5*, что приводит к уменьшению жизнеспособности резистентных клеток и может способствовать восстановлению их чувствительности к препарату [41].

Группа Н.Н. Liu исследовала взаимодействие между онкогеном HMGA2 и транскрипционным фактором WHSC1. Установлено, что WHSC1 является транскрипционной мишенью HMGA2 и способствует пролиферации и метастазированию клеток КРР. Нокаут *WHSC1* с использованием CRISPR/Cas9 сопровождался заметным замедлением роста опухоли и снижением метастатической активности, что подчеркивает значимость WHSC1 как потенциальной терапевтической мишени [42]. А.С. Beck et al. с помощью CRISPR/Cas9 удалили ген *TFAP2A*, кодирующий транскрипционный фактор AP-2α, в модели КРР на клеточной линии HCT116. Результаты показали, что AP-2α регулирует переход в S-фазу клеточ-

ного цикла, а его утрата снижает чувствительность опухолевых клеток к ингибитору PI3K бупарлизбу (BKM120). Эти данные позволяют рассматривать AP-2 α как потенциальный маркер чувствительности к терапии и перспективную мишень [43].

Важные результаты получены при исследовании роли рецептора цистеиниллейкотриена-1 типа *CYSLTR1* в устойчивости к 5-фторурацилу. Выключение гена *CYSLTR1* приводило к снижению активности сигнального пути LTD4/*CYSLTR1*, что сопровождалось уменьшением выживаемости и миграционной активности резистентных клеток. Комбинированное использование антагониста рецептора монтелукаста с 5-фторурацилом показало синергический эффект и помогло преодолеть лекарственную устойчивость [44]. В работе K.L. Tung et al. установлено, что устойчивость к оксалиплатину в опухолевых клетках КРП связана с изменениями хроматиновой доступности. Интеграция транскриптомного и хроматинового анализа позволила выявить мишени *FGFR1* и *OXTR*, чья экспрессия возрастает при формировании резистентности. Их нокаут посредством CRISPR/Cas9, а также комбинированная терапия с ингибитором FGFR1 или антагонистом OXTR значительно подавляли рост устойчивых клеток, демонстрируя потенциал персонализированного подхода [45].

Таким образом, целевое редактирование генома позволяет не только устранить устойчивость к терапии, но и повысить ее эффективность за счет точного воздействия на ключевые регуляторы опухолевого процесса. Однако для переноса этих стратегий в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку их долгосрочной безопасности и терапевтической надежности.

Роль и значение CRISPR/Cas9 в стратегиях лечения рака желудка

CRISPR/Cas9 активно используется в исследованиях рака желудка для анализа регуляторных сетей, определяющих фенотип опухолевых клеток, и для выявления молекулярных факторов, участвующих в утрате дифференцировки, формировании стволовости и подавлении иммунного ответа. Применение нокаута отдельных генов позволяет уточнять их вклад в опухолевую прогрессию и лекарственную устойчивость, создавая экспериментальную основу для дальнейшей молекулярной валидации терапевтических мишеней.

S. Higuchi et al. создали гетерозиготную клеточную линию рака желудка с дефицитом *BCL7B* (гена, кодирующего субъединицу хроматин-ремо-

делирующего комплекса SWI/SNF) с использованием CRISPR/Cas9 и обнаружили у таких клеток значительное снижение экспрессии иммунных генов, включая гены, ответственные за презентацию антигена — в том числе элементы главного комплекса гистосовместимости классов I и II. Параллельно авторами зафиксировано повышение экспрессии генов, характерных для стволовых клеток, включая *SOX2* и *NANOG*, что указывает на связь между дефицитом *BCL7B* и усилением свойств, характерных для стволовых клеток. Данные секвенирования РНК подтвердили, что подавление иммунных генов отражает механизм уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора [46], что, в свою очередь, может быть связано с ростом злокачественного потенциала опухоли, особенно на фоне активности раковых стволовых клеток, которые играют ключевую роль в формировании лекарственной устойчивости и развитии рецидивов [47, 48].

Другим важным направлением исследований стало изучение роли микроРНК семейства *let-7*. Показано, что снижение уровня *let-7a* и *let-7b* в клетках рака желудка связано с агрессивным течением заболевания, устойчивостью к химиотерапии и неблагоприятным прогнозом [49, 50]. Так, низкая экспрессия *let-7a* ассоциируется с усилением процессов гликолиза и аутофагии, что способствует развитию химиорезистентности [49]. В то же время повышение уровня *let-7b* снижает устойчивость к цисплатину и ингибирует опухолевый рост [50], что делает молекулы семейства *let-7* потенциальными биомаркерами для прогноза и оценки эффективности терапии. Кроме того, выявлено, что повышение уровня гистонов с модификацией H3K27me3 в тканевых стволовых клетках коррелирует с подавлением экспрессии генов антигенной презентации, включая MHC-I. Это способствует иммунному уклонению и подчеркивает участие эпигенетических механизмов в формировании устойчивости опухоли к иммунному ответу [51].

Таким образом, использование технологии CRISPR/Cas9 в исследованиях рака желудка позволяет выявить критически важные механизмы опухолевой прогрессии — от потери дифференцировки до подавления иммунного надзора. Эти данные открывают возможности для разработки новых терапевтических стратегий, ориентированных на персонализированное воздействие и преодоление резистентности. Однако для их внедрения в клиническую практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на

трансляцию экспериментальных находок в терапевтические подходы.

Применение CRISPR/Cas9 в изучении и терапии рака легкого

Согласно данным GLOBOCAN 2020, рак легкого является ведущей причиной онкологической смертности во всем мире, с более чем 2,2 млн новых случаев и около 1,8 млн смертей ежегодно. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 85 % всех случаев этого заболевания [2]. CRISPR/Cas9 используется в исследованиях НМРЛ для функционального анализа генетических драйверов, моделирования ключевых мутаций и изучения механизмов формирования лекарственной устойчивости. Эти подходы позволяют уточнять роль отдельных молекулярных изменений в развитии заболевания и формировать экспериментальные системы для оценки новых терапевтических стратегий.

Патологические варианты таких генов, как *EGFR*, *KRAS*, и *TP53*, играют центральную роль в возникновении и прогрессии НМРЛ. Традиционные методы лечения часто теряют эффективность из-за развития лекарственной устойчивости. CRISPR/Cas9 позволяет редактировать эти патологические варианты с высокой точностью [4, 52]. Редактирование мутаций гена *EGFR*, связанных с устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы (например, осимертинибу), с помощью технологии CRISPR/Cas9 продемонстрировало восстановление чувствительности опухолевых клеток к терапии в доклинических исследованиях. Это подтверждает потенциал генного редактирования как стратегии для преодоления лекарственной устойчивости [4]. С использованием технологии CRISPR/Cas9 исследователи разработали мышинные модели НМРЛ с комбинацией мутаций *KrasG12D* и *Trp53*, отражающих характерный мутационный профиль опухолей у человека. Эти модели позволили воспроизвести гистологические и молекулярные особенности НМРЛ, включая разнообразие опухолевых фенотипов, и служат ценной платформой для изучения механизмов канцерогенеза и тестирования новых терапевтических подходов [52].

Лекарственная устойчивость остается одной из ключевых проблем в терапии НМРЛ. CRISPR/Cas9 представляет собой перспективный инструмент для таргетного редактирования генов, вовлеченных в развитие устойчивости, таких как *BCL2*, *MCL1* и *ABCB1*; их нокаут может приводить к усилению апоптоза и снижению жизнеспособности опухолевых клеток, что позволяет уточнить роль этих генов в поддержании резистентного фенотипа [53]. Такие данные отража-

ют функциональную значимость указанных мишеней, однако требуют подтверждения в моделях *in vivo* для оценки их возможной терапевтической востребованности. Применение технологии CRISPR/Cas9 для редактирования генов, ассоциированных с устойчивостью к платиновым производным, позволяет повысить чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии при раке легких. Это подчеркивает потенциал CRISPR/Cas9 как инструмента для преодоления лекарственной устойчивости и улучшения терапевтического ответа [4].

Иммунотерапия стала важным и неотъемлемым компонентом лечения НМРЛ. CRISPR/Cas9 позволяет модифицировать Т-клетки для повышения их активности против опухолей. В клиническом исследовании I фазы, проведенном в Китае, технология CRISPR/Cas9 использована для нокаута гена *PDCD1* в аутологичных Т-лимфоцитах пациентов с метастатическим НМРЛ. Из 9 включенных больных 8 получили инфузии модифицированных клеток, медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,6 недели, свидетельствуя о безопасности подхода и необходимости дальнейших клинических испытаний [54].

Применение CRISPR/Cas9 в терапии рака легкого предоставляет значительные возможности для преодоления ключевых проблем, таких как таргетирование патологических вариантов, устранение лекарственной устойчивости. Эти достижения подчеркивают перспективность технологии для персонализированной терапии НМРЛ, хотя дальнейшие исследования необходимы для оценки долгосрочной безопасности и эффективности в клинической практике.

Ограничения, вызовы, способы их преодоления и перспективы развития технологии CRISPR/Cas

Несмотря на достигнутые успехи, технология CRISPR/Cas остается сопряженной с рядом значимых ограничений. Одной из ключевых проблем являются off-target-эффекты – неспецифические разрезы ДНК в участках, частично сходных с целевой последовательностью, что может приводить к нарушению экспрессии генов или формированию нежелательных генетических вариантов [55]. Для снижения частоты таких событий разработаны высокоточные варианты Cas-белков, включая SpCas9-HF1 и eSpCas9, а также модифицированные направляющие РНК, повышающие строгость узнавания мишени [55]. Параллельно ведется активное создание альтернативных платформ редактирования, включая Cas12, Cas13 и Cas14, обладающих иной специфичностью и функциональными возможностями. Так, Cas12a

формирует разрывы с выступающими концами и использует более короткие направляющие, а Cas13 действует на уровне РНК, что расширяет спектр задач редактирования и открывает возможности для эпигенетической модуляции экспрессии генов [20, 21, 56].

Ключевым ограничением практического применения CRISPR/Cas в онкологии остается доставка компонентов системы в опухолевую ткань и внутрь опухолевых клеток. Наибольшую сложность представляет проникновение терапевтических конструкций в центральные зоны солидных опухолей, характеризующиеся высокой плотностью межклеточного матрикса, гипоксией, нарушенным кровоснабжением и повышенным межтканевым давлением. Эти факторы существенно ограничивают долю клеток, реально подвергающихся редактированию, что снижает общую эффективность вмешательства [57–59]. Исследования также показывают, что даже при успешной доставке комплекс CRISPR/Cas затрагивает лишь часть клеточной популяции, а отредактированные клетки зачастую находятся в неблагоприятных условиях отрицательной селекции. Это снижает общий терапевтический эффект и подчеркивает необходимость дальнейшей оптимизации систем доставки.

В ответ на эти вызовы продолжается разработка новых подходов, включая усовершенствованные вирусные векторы, липидные наночастицы нового поколения и методы физической доставки, такие как электропорация. Эти стратегии направлены на повышение точности и стабильности переноса конструкций CRISPR/Cas, а также на улучшение проникновения в труднодоступные зоны опухолевой ткани [59–61].

Важным ограничением остается иммунный ответ на бактериальные белки Cas. Наличие предсуществующего иммунитета или формирование иммунного ответа после введения системы могут снижать эффективность редактирования и вызывать воспалительные реакции [62, 63]. В качестве возможных решений рассматриваются инженерные варианты Cas-белков с пониженной иммуногенностью, а также подходы к модуляции иммунного ответа [64, 65].

Отдельный пласт проблем связан с иммунным микроокружением солидных опухолей. Характерные для опухоли состояния иммунотолерантности включают активное привлечение Т-регуляторных клеток, подавление функции цитотоксических Т-лимфоцитов и секрецию большого количества опухолевых экзосом. Последние способны связывать рецепторы CAR на поверхности модифицированных Т-клеток, снижая их функциональную активность и препятствуя про-

никновению в опухолевую ткань. Эти механизмы существенно ограничивают эффективность как CRISPR-модифицированных Т-клеток, так и CAR-Т-терапии в контексте солидных опухолей [24, 31].

Этические аспекты также требуют внимания. Применение технологий CRISPR/Cas *in situ*, включая редактирование клеток эмбрионов или половых клеток, вызывает обоснованные опасения из-за риска наследуемых изменений, возможных нарушений регуляции генов, геномных перестроек и потенциального повышения онкогенного риска [66]. Эти вопросы не относятся к доклиническому или лабораторному использованию технологий, но существенно ограничивают возможности их прямой клинической трансляции.

Одним из возможных путей повышения безопасности CRISPR-подходов является использование каталитически неактивной формы Cas9 (dCas9), не вызывающей разрывов ДНК. Такая платформа позволяет осуществлять направленную регуляцию экспрессии генов или эпигенетическую модификацию без внесения структурных изменений в геном, что снижает риск нежелательных последствий и расширяет возможности применения в задачах регуляции генетической активности [67].

Таким образом, существующие ограничения, включая низкую эффективность редактирования, сложности доставки в опухолевые клетки, иммунологические барьеры и этические ограничения *in situ*-подходов, требуют дальнейших исследований, направленных на повышение специфичности, безопасности и воспроизводимости систем CRISPR/Cas. Наиболее перспективные направления развития включают оптимизацию Cas-белков, создание новых платформ редактирования и разработку систем доставки, способных функционировать в условиях гетерогенной и иммуносупрессивной опухолевой среды.

Заключение

Технология CRISPR/Cas заняла ключевое место в современных исследованиях опухолевого роста, позволив значительно продвинуться в понимании функций онкогенов, генов-супрессоров, механизмов лекарственной устойчивости и регуляции опухолевой микросреды. Использование нокаута, точечного редактирования и CRISPR-скрининга обеспечивает ранее недоступную возможность системного анализа генетических и эпигенетических факторов, определяющих поведение опухолевых клеток. Ее значение в онкологии на текущем этапе определяется пре-

имущественно исследовательскими задачами. Ограниченная эффективность редактирования, трудности доставки в опухолевую ткань, гетерогенность клеточных популяций, риск отрицательной селекции, а также иммунологические барьеры существенно ограничивают возможность клинического применения прямого генетического вмешательства. Эти технологии требуют дальнейшего совершенствования в части безопасности, воспроизводимости и точности воздействия, включая разработку улучшенных Cas-белков, альтернативных систем редактирования и надежных платформ доставки.

Интеграция CRISPR-инструментов в доклинические исследования позволяет глубже анализировать ключевые механизмы опухолевой трансформации и определять молекулярные драйверы, управляющие ростом, устойчивостью к терапии и взаимодействием опухолевых клеток с микросредой. Эти данные формируют основу для разработки новых терапевтических концепций, потенциально включающих комбинированные стратегии генной инженерии, иммунотерапии и эпигенетической модуляции. Несмотря на достигнутый прогресс, дальнейшие исследования остаются необходимыми для трансляции экспериментальных находок в клинические подходы, а также для обеспечения безопасности и предсказуемости методов редактирования генома.

Список литературы / References

1. Wang S.W., Gao C., Zheng Y.M., Yi L., Lu J.C., Huang X.Y., Cai J.B., Zhang P.F., Cui Y.H., Ke A.W. Current applications and future perspective of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer. *Mol. Cancer*. 2022;21(1):57. doi: 10.1186/s12943-022-01518-8
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
3. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю., Савкин А.В., Ибрагимова Д.А. Генная инженерия в онкологии, основанная на технологии CRISPR-Cas9. *Сиб. онкол. ж.* 2024;23(4):152–161. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-152-161
- Polatova D.Sh., Madaminov A.Yu., Savkin A.V., Ibragimova D.A. Genetic engineering in oncology based on CRISPR-Cas9 technology. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2024;23(4):152–161. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-4-152-161
4. Liu B., Wang Z., Gu M., Wang J., Tan J. Research into overcoming drug resistance in lung cancer treatment using CRISPR-Cas9 technology: a narrative review. *Transl. Lun. Cancer Res.* 2024;13(8):2067–2081. doi: 10.21037/tlcr-24-592
5. Tao R., Han X., Bai X., Yu J., Ma Y., Chen W., Zhang D., Li Z. Revolutionizing cancer treatment: enhancing CAR-T cell therapy with CRISPR/Cas9 gene editing technology. *Front. Immunol.* 2024;15:1354825. doi: 10.3389/fimmu.2024.1354825
6. Шмакова А.А., Шмакова О.П., Карпухина А.А., Васецкий Е.С. CRISPR/Cas: история и перспективы. *Онтогенез*. 2022;53(4):287–300. doi: 10.31857/S0475145022040073
- Shmakova A.A., Shmakova O.P., Karpukhina A.A., Vasetsky E.S. CRISPR/Cas: History and perspectives. *Ontogenez = Ontogenesis*. 2022;53(4):287–300. [In Russian]. doi: 10.31857/S0475145022040073
7. Bharathkumar N., Sunil A., Meera P., Akshah S., Kannan M., Saravanan K.M., Anand T. CRISPR/Cas-based modifications for therapeutic applications: A review. *Mol. Biotechnol.* 2022;64(4):355–372. doi: 10.1007/s12033-021-00422-8
8. Asmamaw M., Zawdie B. Mechanism and applications of CRISPR/Cas-9-mediated genome editing. *Biologics*. 2021;15:353–361. doi: 10.2147/BTT.S326422
9. Chen X.Z., Guo R., Zhao C., Xu J., Song H., Yu H., Pilarsky C., Nainu F., Li J.Q., Zhou X.K., Zhang J.Y. A novel anti-cancer therapy: CRISPR/Cas9 gene editing. *Front. Pharmacol.* 2022;13:939090. doi: 10.3389/fphar.2022.939090
10. Waters K.L., Spratt D.E. New discoveries on protein recruitment and regulation during the early stages of the DNA damage response pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(3):1676. doi: 10.3390/ijms25031676
11. Rahimian E., Amini A., Alikarami F., Pezeshki S.M.S., Saki N., Safa M. DNA repair pathways as guardians of the genome: Therapeutic potential and possible prognostic role in hematologic neoplasms. *DNA Repair (Amst.)*. 2020;96:102951. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102951
12. Fugger K., Bajrami I., Santos M.S.D., Young S.J., Kunzelmann S., Kelly G., Hewitt G., Patel H., Goldstone R., Carell T., Boulton S.J., MacRae J., Taylor I.A., West S.C. Targeting the nucleotide salvage factor DNPH1 sensitizes BRCA-deficient cells to PARP inhibitors. *Science*. 2021;372(6538):156–165. doi: 10.1126/science.abb4542
13. Ding S., Liu J., Han X., Tang M. CRISPR/Cas9-mediated genome editing in cancer therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(22):16325. doi: 10.3390/ijms242216325
14. Chan Y.T., Lu Y., Wu J., Zhang C., Tan H.Y., Bian Z.X., Wang N., Feng Y. CRISPR-Cas9 library screening approach for anti-cancer drug discovery: overview and perspectives. *Theranostics*. 2022;12(7):3329–3344. doi: 10.7150/thno.71144
15. Westermann L., Neubauer B., Köttgen M. Nobel Prize 2020 in Chemistry honors CRISPR: a tool for

rewriting the code of life. *Pflugers Arch.* 2021;473(1):1–2. doi: 10.1007/s00424-020-02497-9

16. Głow D., Meyer S., García Roldán I., Akingun-sade L.M., Riecken K., Fehse B.. LATE-a novel sensitive cell-based assay for the study of CRISPR/Cas9-related long-term adverse treatment effects. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2021;22:249–262. doi: 10.1016/j.omtm.2021.07.004

17. Wan T., Pan Q., Liu C., Guo J., Li B., Yan X., Cheng Y., Ping Y. A duplex CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein nanomedicine for colorectal cancer gene therapy. *Nano Lett.* 2021;21(22):9761–9771. doi: 10.1021/acs.nanolett.1c03708

18. Boos S.L., Loevenich L.P., Vosberg S., Engleitner T., Öllinger R., Kumbrink J., Rokavec M., Michl M., Greif P.A., Jung A., Hermeking H., Neumann J., Kirchner T., Rad R., Jung P. Disease modeling on tumor organoids implicates AURKA as a therapeutic target in liver metastatic colorectal cancer. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;13(2):517–540. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.10.008

19. Dixit S., Kumar A., Srinivasan K., Vincent P.M.D.R., Ramu Krishnan N. Advancing genome editing with artificial intelligence: opportunities, challenges, and future directions. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2024;11:1335901. doi: 10.3389/fbioe.2023.1335901

20. Hillary V.E., Ceasar S.A. A review on the mechanism and applications of CRISPR/Cas9/Cas12/Cas13/Cas14 proteins utilized for genome engineering. *Mol. Biotechnol.* 2023;65(3):311–325. doi: 10.1007/s12033-022-00567-0

21. Xin C., Yin J., Yuan S., Ou L., Liu M., Zhang W., Hu J. Comprehensive assessment of miniature CRISPR-Cas12f nucleases for gene disruption. *Nat. Commun.* 2022;13(1):5623. doi: 10.1038/s41467-022-33346-1

22. Mihaila R.G., Topircean D. The high-performance technology CRISPR/Cas9 improves knowledge and management of acute myeloid leukemia. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2021;165(3):249–257. doi: 10.5507/bp.2021.048

23. Mehravar M., Roshandel E., Salimi M., Chegeni R., Gholizadeh M., Mohammadi M.H., Hajifathali A. Utilization of CRISPR/Cas9 gene editing in cellular therapies for lymphoid malignancies. *Immunol. Lett.* 2020;226:71–82. doi: 10.1016/j.imlet.2020.07.003

24. Izquierdo E., Vorholt D., Blakemore S., Sackey B., Nolte J.L., Barbarino V., Schmitz J., Nickel N., Bachurski D., Lobastova L., Nikolic M., Michalik M., Brinker R., Merkel O., Franitza M., Georgomanolis T., Neuhaus R., Koch M., Nasada N., Knittel G., Chapuy B., Ludwig N., Meese E., Frenzel L., Reinhardt H.C., Peifer M., Rebollido-Rios R., Bruns H., Krüger M., Hallek M., Pallasch C.P. Extracellular vesicles and PD-L1 suppress macrophages, inducing therapy resistance in TP53-deficient B-cell malignancies. *Blood.* 2022;139(25):3617–3629. doi: 10.1182/blood.2021014007

25. Cox W.P.J., Dautzenberg N.M.M., Dekker L., Klenovsek T., Cornel A.M., van Hoesel M., van Ingen Schenau D.S., Bladergroen R.S., Kuiper R.P., van der Meer L.T., Calkoen F.G., Nierkens S., van Leeuwen F.N. Loss of p53 impairs death receptor expression and confers resistance to CD19 CAR T-cell therapy in BCP-ALL. *Blood Neoplasia.* 2024;2(1):100060. doi: 10.1016/j.bneo.2024.100060

26. Wang E., Pineda J.M.B., Kim W.J., Chen S., Bourcier J., Stahl M., Hogg S.J., Bewersdorf J.P., Han C., Singer M.E., Cui D., Erickson C.E., Tittley S.M., Penson A.V., Knorr K., Stanley R.F., Rahman J., Krishnamoorthy G., Fagin J.A., Creger E., McMillan E., Mak C.C., Jarvis M., Bossard C., Beaupre D.M., Bradley R.K., Abdel-Wahab O. Modulation of RNA splicing enhances response to BCL2 inhibition in leukemia. *Cancer Cell.* 2023;41(1):164–180.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2022.12.002

27. Agarwal S., Aznar M.A., Rech A.J., Good C.R., Kuramitsu S., Da T., Gohil M., Chen L., Hong S.A., Ravikumar P., Rennels A.K., Salas-Mckee J., Kong W., Ruella M., Davis M.M., Plesa G., Fraietta J.A., Porter D.L., Young R.M., June C.H. Deletion of the inhibitory co-receptor CTLA-4 enhances and invigorates chimeric antigen receptor T cells. *Immunity.* 2023;56(10):2388–2407.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2023.09.001

28. Mollanoori H., Shahraki H., Rahmati Y., Teimourian S. CRISPR/Cas9 and CAR-T cell, collaboration of two revolutionary technologies in cancer immunotherapy, an instruction for successful cancer treatment. *Hum. Immunol.* 2018;79(12):876–882. doi: 10.1016/j.humimm.2018.09.007

29. Yang Z., Wu H., Lin Q., Wang X., Kang S. Lymphopenic condition enhanced the antitumor immunity of PD-1-knockout T cells mediated by CRISPR/Cas9 system in malignant melanoma. *Immunol. Lett.* 2022;250:15–22. doi: 10.1016/j.imlet.2022.09.004

30. Crowther M.D., Dolton G., Legut M., Cailaud M.E., Lloyd A., Attaf M., Galloway S.A.E., Rius C., Farrell C.P., Szomolay B., Ager A., Parker A.L., Fuller A., Donia M., McCluskey J., Rossjohn J., Svane I.S., Phillips J.D., Andrew K., Sewell A.K. Genome-wide CRISPR–Cas9 screening reveals MR1-restricted T cells capable of recognizing and killing diverse cancer cells. *Nat. Immunol.* 2020;21(7):782–791. doi: 10.1038/s41590-019-0578-8

31. Yan L., Gao S., Wang X., Zhou X., Limsakul P., Wu Y. Boosting CAR-T cell therapy with CRISPR technology. *hLife.* 2024;2(8):380–396. doi: 10.1016/j.hlife.2024.06.002

32. Calviño C., Ceballos C., Alfonso A., Jauregui P., Calleja-Cervantes M.E., San Martin-Uriz P., Rodriguez-Marquez P., Martin-Mallo A., Iglesias E., Abizanda G., Rodriguez-Diaz S., Martinez-Turrillas R., Illarramendi J., Viguria M.C., Redondo M., Rifon J., Villar S., Lasarte J.J., Inoges S., Lopez-Diaz de Cerrio A., Hernaez M., Prosper F., Rodriguez-Madoz J.R.

- Optimization of universal allogeneic CAR-T cells combining CRISPR and transposon-based technologies for treatment of acute myeloid leukemia. *Front. Immunol.* 2023;14:1270843. doi: 10.3389/fimmu.2023.1270843
33. Wang D.Y., Jiang Z., Ben-David Y., Woodgett J.R., Zacksenhaus E. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes. *Sci. Rep.* 2019;9(1):19107. doi: 10.1038/s41598-019-55710-w
34. Supuramian S.S., Dsa S., Harihar S. Molecular interaction of metastasis suppressor genes and tumor microenvironment in breast cancer. *Explor. Target Antitumor. Ther.* 2023;4(5):912–932. doi: 10.37349/etat.2023.00173
35. Ahmed M., Daoud G.H., Mohamed A., Harati R. New insights into the therapeutic applications of CRISPR/Cas9 genome editing in breast cancer. *Genes (Basel)*. 2021;12(5):723. doi: 10.3390/genes12050723
36. Tiwari P.K., Ko T.H., Dubey R., Chouhan M., Tsai L.W., Singh H.N., Chaubey K.K., Dayal D., Chhang C.W., Kumar S. CRISPR/Cas9 as a therapeutic tool for triple negative breast cancer: from bench to clinics. *Front. Mol. Biosci.* 2023;10:1214489. doi: 10.3389/fmolb.2023.1214489
37. Wu B., Song M., Dong Q., Xiang G., Li J., Ma X., Wei F. UBR5 promotes tumor immune evasion through enhancing IFN- γ -induced *PDL1* transcription in triple negative breast cancer. *Theranostics*. 2022;12(11):5086–5102. doi: 10.7150/thno.74989
38. Vaghari-Tabari M., Hassanpour P., Sadeghsoltani F., Malakoti F., Alemi F., Qujeq D., Asemi Z., Yousefi B. CRISPR/Cas9 gene editing: a new approach for overcoming drug resistance in cancer. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2022;27(1):49. doi: 10.1186/s11658-022-00348-2
39. Shaath H., Vishnubalaji R., Elango R., Khatkhat S., Alajez N.M. Single-cell long noncoding RNA (lncRNA) transcriptome implicates MALAT1 in triple-negative breast cancer (TNBC) resistance to neoadjuvant chemotherapy. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):23. doi: 10.1038/s41420-020-00383-y
40. Ogbu S.C., Rojas S., Weaver J., Musich P.R., Zhang J., Yao Z.Q., Jiang Y. DSTYK enhances chemoresistance in triple-negative breast cancer cells. *Cells*. 2021;11(1):97. doi: 10.3390/cells11010097
41. Liu Q., Xin C., Chen Y., Yang J., Chen Y., Zhang W., Ye L. PUM1 is overexpressed in colon cancer cells with acquired resistance to cetuximab. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021;9:696558. doi: 10.3389/fcell.2021.696558
42. Liu H.H., Lee C.H., Hsieh Y.C., Hsu D.W., Cho E.C. Multiple myeloma driving factor WHSC1 is a transcription target of oncogene HMGA2 that facilitates colon cancer proliferation and metastasis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021;567:183–189. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.06.034
43. Beck A.C., Cho E., White J.R., Paemka L., Li T., Gu V.W., Thompson D.T., Koch K.E., Franke C., Gosse M., Wu V.T., Landers S.R., Pamatmat A.J., Kulak M.V., Weigel R.J. AP-2 α regulates S-phase and is a marker for sensitivity to PI3K inhibitor buparlisib in colon cancer. *Mol. Cancer. Res.* 2021;19(7):1156–1167. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0867
44. Satapathy S.R., Sjölander A. Cysteinyl leukotriene receptor 1 promotes 5-fluorouracil resistance and resistance-derived stemness in colon cancer cells. *Cancer Lett.* 2020;488:50–62. doi: 10.1016/j.canlet.2020.05.023
45. Tung K.L., Chen K.Y., Negrete M., Chen T., Safi A., Aljamal A.A., Song L., Crawford G.E., Ding S., Hsu D.S., Shen X. Integrated chromatin and transcriptomic profiling of patient-derived colon cancer organoids identifies personalized drug targets to overcome oxaliplatin resistance. *Genes Dis.* 2019;8(2):203–214. doi: 10.1016/j.gendis.2019.10.012
46. Higuchi S., Suehiro Y., Izuhara L., Yoshina S., Hirasawa A., Mitani S. BCL7B, a SWI/SNF complex subunit, orchestrates cancer immunity and stemness. *BMC Cancer.* 2023;23(1):811. doi: 10.1186/s12885-023-11321-3
47. Yang D., Li H., Chen Y., Li C., Ren W., Huang Y. A pan-cancer analysis of the oncogenic role of *BCL7B*: A potential biomarker for prognosis and immunotherapy. *Front. Genet.* 2022;13:906174. doi: 10.3389/fgene.2022.906174
48. Rodig S.J., Gusenleitner D., Jackson D.G., Gjini E., Giobbie-Hurder A., Jin C., Chang H., Lovitch S.B., Horak C., Weber J.S., Weirather J.L., Wolchok J.D., Postow M.A., Pavlick A.C., Chesney J., Hodi F.S. MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma. *Sci. Transl. Med.* 2018;10(450):eaar3342. doi: 10.1126/scitranslmed.aar3342
49. Helal D.S., Sabry N., Ali D.A., AboElnasr S.M., Abdel Ghafar M.T., Sarhan M.E., Sabry M., El-Guindy D.M. MicroRNA Let-7a association with glycolysis-induced autophagy in locally advanced gastric cancer: Their role in prognosis and FLOT chemotherapy resistance. *Pathol. Res. Pract.* 2024;253:154968. doi: 10.1016/j.prp.2023.154968
50. Han X., Zhang J.J., Han Z.Q., Zhang H.B., Wang Z.A. Let-7b attenuates cisplatin resistance and tumor growth in gastric cancer by targeting AURKB. *Cancer Gene Ther.* 2018;25(11–12):300–308. doi: 10.1038/s41417-018-0048-8
51. Agudo J., Park E.S., Rose S.A., Alibo E., Sweeney R., Dhainaut M., Kobayashi K.S., Sachidanandam R., Baccarini A., Merad M., Brown B.D. Quiescent tissue stem cells evade immune surveillance. *Immunity*. 2018;48(2):271–285.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2018.02.001
52. Hartmann O., Reissland M., Maier C.R., Fischer T., Prieto-Garcia C., Baluapuri A., Schwarz J., Schmitz W., Garrido-Rodriguez M., Pahor N., Davies C.C., Bassermann F., Orian A., Wolf E., Schulze A., Calzado M.A., Rosenfeldt M.T., Diefenbacher M.E. Implementation of CRISPR/Cas9 genome editing

to generate murine lung cancer models that depict the mutational landscape of human disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:641618. doi: 10.3389/fcell.2021.641618

53. Singh D. Revolutionizing lung cancer treatment: innovative CRISPR-Cas9 delivery strategies. *AAPS PharmSciTech.* 2024;25(5):129. doi: 10.1208/s12249-024-02834-6

54. Lu Y., Xue J., Deng T., Zhou X., Yu K., Deng H., Wei X., Huang M., Hu L., Hou Y. A phase I trial of PD-1 deficient engineered T cells with CRISPR/Cas9 in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(15_suppl):3050. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.3050

55. Guo C., Ma X., Gao F., Guo Y. Off-target effects in CRISPR/Cas9 gene editing. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;11:1143157. doi: 10.3389/fbioe.2023.1143157

56. Yang H., Patel D.J. Structures, mechanisms and applications of RNA-centric CRISPR-Cas13. *Nat. Chem. Biol.* 2024;20(6):673–688. doi: 10.1038/s41589-024-01593-6

57. Horodecka K., Döchler M. CRISPR/Cas9: Principle, applications, and delivery through extracellular vesicles. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):6072. doi: 10.3390/ijms22116072

58. Gee P., Lung M.S.Y., Okuzaki Y., Sasakawa N., Iguchi T., Makita Y., Hozumi H., Miura Y., Yang L.F., Iwasaki M., Wang X.H., Waller M.A., Shirai N., Abe Y.O., Fujita Y., Watanabe K., Kagita A., Iwabuchi K.A., Yasuda M., Xu H., Noda T., Komano J., Sakurai H., Inukai N., Hotta A. Extracellular nanovesicles for packaging of CRISPR-Cas9 protein and sgRNA to induce therapeutic exon skipping. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1334. doi: 10.1038/s41467-020-14957-y

59. Elia U., Kon E., Peer D. CRISPR editing in the lung with novel lipids. *Nat. Biotechnol.* 2023;41(10):1387–1388. doi: 10.1038/s41587-023-01744-5

60. Wang H., Qin L., Zhang X., Guan J., Mao S. Mechanisms and challenges of nanocarriers as non-viral vectors of therapeutic genes for enhanced pulmonary delivery. *J. Control. Release.* 2022;352:970–993. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.10.061

61. Ediriweera G.R., Chen L., Yerbury J.J., Thurecht K.J., Vine K.L. Non-viral vector-mediated gene therapy for ALS: Challenges and future perspectives. *Mol. Pharm.* 2021;18(6):2142–2160. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00297

62. Колбин А.С., Гомон Ю.М. Перспективы применения системы CRISPR/Cas9 с позиции клинической фармакологии. *Клин. фармакол. и*

терапия. 2024;33(2):7–15. doi: 10.32756/0869-5490-2024-2-7-15

Kolbin A.S., Gomon Yu.M. Prospects for the application of the CRISPR/Cas9 system from the perspective of clinical pharmacology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2024;33(2):7–15. [In Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2024-2-7-15

63. Шарипов Р.А., Омаров М.А., Мулюков А.Р., Дыбова А.И., Вяселева Э.Т., Каюмова Н.Б., Сaitгаллина А.Ш., Энтентеев К.Р., Ягафаров И.Р., Кусербаев И.В., Губаева Э.А. Возможности применения системы CRISPR-Cas9 для коррекции генетических мутаций. *Молекул. генет., микробиол. и вирусол.* 2023;41(3):3–8. doi: 10.17116/molgen2023410313

Sharipov R.A., Omarov M.A., Mulyukov A.R., Dybova A.I., Vyaseleva E.T., Kayumova N.B., Saitgalina A.Sh., Ententeev K.R., Iagafarov I.R., Kuserbaev I.V., Gubaeva E.A. Benefits of using the CRISPR-Cas9 system in the modification of genetic disorders. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2023;41(3):3–8. [In Russian]. doi: 10.17116/molgen2023410313

64. Bhujbal S., Bhujbal R., Giram P. An overview: CRISPR/Cas-based gene editing for viral vaccine development. *Expert Rev. Vaccines.* 2022;21(11):1581–1593. doi: 10.1080/14760584.2022.2112952

65. Ferdosi S.R., Ewaisha R., Moghadam F., Krishna S., Park J.G., Ebrahimkhani M.R., Kiani S., Anderson K.S. Multifunctional CRISPR-Cas9 with engineered immunosilenced human T cell epitopes. *Nat. Commun.* 2019;10(1):1842. doi: 10.1038/s41467-019-09693-x

66. Карагяур М.Н., Ефименко А.Ю., Макаревич П.И., Васильев П.А., Акопян Ж.А., Брызгалина Е.В., Ткачук В.А. Этические и правовые вопросы применения технологий редактирования генома в медицине (обзор). *Соврем. технол. в мед.* 2019;11(3):117–135. doi: 10.17691/stm2019.11.3.16

Karagyaour M.N., Efimenko A.Yu., Makarevich P.I., Vasilyev P.A., Akopyan Zh.A., Bryzgalina E.V., Tkachuk V.A. Ethical and legal issues of genome editing technologies application in medicine (review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine.* 2019;11(3):117–135. [In Russian]. doi: 10.17691/stm2019.11.3.16

67. Rajanathadurai J., Perumal E., Sindya J. Advances in targeting cancer epigenetics using CRISPR-dCas9 technology: A comprehensive review and future prospects. *Funct. Integr. Genomics.* 2024;24(5):164. doi: 10.1007/s10142-024-01455-3

Сведения об авторах:

Омаров Магомед Абдурахманович, ORCID: 0000-0003-1061-3006, e-mail: omarov.official9@gmail.com
Карачева Елизавета Игоревна, ORCID: 0009-0007-4110-9765, e-mail: elizaveta110102@yandex.ru
Арапиева Мовлатхан Магомедовна, ORCID: 0009-0001-8037-7646, e-mail: arapievva@icloud.com
Улюмджиев Каир Саналович, ORCID: 0009-0001-8898-4440, e-mail: Ulyumdzhiievk@list.ru
Дейко Виктория Александровна, ORCID: 0009-0008-2142-4052, e-mail: deicko.vika@yandex.ru
Батыршин Искандер Маратович, ORCID: 0009-0003-7062-2219, e-mail: iskander-2000@inbox.ru

Information about the authors:

Magomed A. Omarov, ORCID: 0000-0003-1061-3006, e-mail: omarov.official9@gmail.com
Elizaveta I. Karacheva, ORCID: 0009-0007-4110-9765, e-mail: elizaveta110102@yandex.ru
Movlatkhan M. Arapieva, ORCID: 0009-0001-8037-7646, e-mail: arapievva@icloud.com
Kair S. Ulyumdzhiiev, ORCID: 0009-0001-8898-4440, e-mail: Ulyumdzhiievk@list.ru
Viktoriya A. Deiko, ORCID: 0009-0008-2142-4052, e-mail: deicko.vika@yandex.ru
Iskander M. Batyrshin, ORCID: 0009-0003-7062-2219, e-mail: iskander-2000@inbox.ru

Поступила в редакцию 08.10.2025

После доработки 08.12.2025

Принята к публикации 19.06.2026

Received 08.10.2025

Revision received 08.12.2025

Accepted 19.06.2026

Синдром поликистозных яичников: от гормонального дисбаланса к психологическим проблемам

А.А. Романченко, А.Н. Сулима

*Ордена Трудового Красного Знамени медицинский институт им. С.И. Георгиевского
295007, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7*

Резюме

В настоящем обзоре на основании анализа литературы, размещенной в электронных библиотеках eLibrary и КиберЛенинка, базе данных медико-биологических публикаций PubMed, представлено теоретическое обоснование психологических проблем у женщин, связанных с гормональными нарушениями, обусловленными синдромом поликистозных яичников (СПЯ) – сложным гормональным расстройством, которым страдают многие женщины репродуктивного возраста. Эта патология не только приводит к физическим нарушениям, таким как бесплодие и метаболические расстройства, но и оказывает значительное влияние на психическое здоровье. Женщины с СПЯ чаще сталкиваются с депрессией и тревожностью, что требует более комплексного подхода к его коррекции и успешной реализации репродуктивной функции. Изучение взаимосвязи между гормональным дисбалансом и психологическими проблемами чрезвычайно актуально, учитывая, что этот нейроэндокринный синдром затрагивает 6–18 % женщин репродуктивного возраста. Для улучшения качества жизни пациенток необходима разработка программ поддержки и диагностики, и дальнейшее изучение взаимосвязи нейроэндокринных нарушений и психологических проблем у женщин, страдающих СПЯ, открывает новые возможности его успешной коррекции, реализации репродуктивной функции и прогнозирования исходов.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, олигоовуляция, ановуляция, гиперандрогения, депрессия, тревога, когнитивно-поведенческая терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Сулима А.Н., e-mail: gsulima@yandex.ru

Для цитирования. Романченко А.А., Сулима А.Н. Синдром поликистозных яичников: от гормонального дисбаланса к психологическим проблемам. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):36–42. doi: 10.18699/SSMJ20260404

Polycystic ovary syndrome: from hormonal imbalance to psychological problems

A.A. Romanchenko, A.N. Sulima

*Order of the Labor Red Banner Medical Institute named after S. I. Georgievsky
295007, Simferopol, Lenina blvd., 5/7*

Abstract

In this review, based on the analysis of the literature posted in the electronic libraries eLibrary and CyberLeninka, the database of medical and biological publications PubMed, a theoretical justification is presented for psychological problems in women associated with hormonal disorders caused by polycystic ovary syndrome (PCOS) – a complex hormonal disorder that many women of reproductive age suffer from. This pathology not only leads to physical disorders such as infertility and metabolic disorders, but also has a significant impact on mental health. Women with PCOS are more likely to experience depression and anxiety, which requires a more comprehensive approach to its correction and successful implementation of reproductive function. The study of the relationship between hormonal imbalance and psychological problems is extremely relevant, given that this neuroendocrine syndrome affects 6–18 % of women of reproductive age. The development of support and diagnostic programs is becoming necessary to improve the quality of life of patients, and further study of the relationship between neuroendocrine disorders and psychological problems in women suffering from PCOS opens up new opportunities for its successful correction, implementation of reproductive function and prediction of outcomes.

Key words: polycystic ovary syndrome, oligoovulation, anovulation, hyperandrogenism, depression, anxiety, hospital anxiety and depression scale, cognitive behavioral therapy.

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

Correspondence author. Sulima A.N., e-mail: gsulima@yandex.ru

Citation. Romanchenko A.A., Sulima A.N. Polycystic ovary syndrome: from hormonal imbalance to psychological problems. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):36–42. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260404

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – эндокринное расстройство, поражающее многие системы организма и приводящее к разнообразным физическим и психологическим последствиям. Оно встречается у 6–18 % женщин во всем мире [1, 2], серьезно нарушает репродуктивное здоровье (вплоть до бесплодия) и ассоциировано с психологическими проблемами [3, 4]. Диагноз СПЯ в соответствии с Роттердамскими критериями ставится после исключения других возможных причин и требует наличия двух из трех следующих признаков: нарушение овуляции (олиго/ановуляция), избыток мужских гормонов (гиперандрогения) и характерная ультразвуковая картина яичников с визуализацией более 20 антральных фолликулов на 2–3-й день менструального цикла [5]. Развитие СПЯ обусловлено сложным сочетанием наследственности, гормональных нарушений и особенностей образа жизни. Эти факторы влияют на патологические процессы в организме и, как следствие, на психическое здоровье [6]. В качестве стратегий лечения рассматриваются модификация образа жизни (диета, расширение двигательной активности, физические упражнения) и психологическая помощь. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода, учитывающего все аспекты патогенеза СПЯ [7]. Важно корректировать не только клинические проявления заболевания, но и его значительное влияние на психическое здоровье пациентки [8, 9].

В первой половине XX в. лечение СПЯ было сосредоточено главным образом на решении проблем, связанных с ановуляторным бесплодием, с использованием различных схем гормональной коррекции, направленных на восстановление овуляторных менструальных циклов, а при их неэффективности применялись вспомогательные репродуктивные технологии [10]. По мере углубления знаний о СПЯ подходы к его терапии претерпели изменения, к началу XXI в. стало очевидно, что для комплексного лечения СПЯ необходимо не только медицинское вмешательство, но и активное участие пациенток в поддержании здо-

рового образа жизни. Установлено, что контроль массы тела и физические нагрузки оказывают значительное влияние не только на нормализацию веса, но и на эмоциональное благополучие, повышая общую удовлетворенность качеством жизни у женщин с СПЯ [11–13]. Ключевую роль в комплексной терапии СПЯ играет режим питания. Особый эффект оказывают диеты, богатые белком и бедные углеводами, которые способствуют нормализации метаболических процессов и, как следствие, психического состояния пациенток [14–17].

Цель настоящего обзора – на основании анализа литературы представить теоретическое обоснование психологических проблем, обусловленных гормональными нарушениями, у пациенток с СПЯ и возможные пути их решения.

Поиск литературных источников осуществляли в библиографических базах данных eLIBRARY.ru, КиберЛенинка, Web of Science, Scopus, PubMed/MEDLINE на русском и английском языках за период с 1983 по 2024 г. Его основным критерием была релевантность публикаций, посвященных взаимосвязи психического здоровья и СПЯ. Поисковые запросы включали в себя следующие ключевые слова и их англоязычные аналоги: «синдром поликистозных яичников», «олигоовуляция», «ановуляция», «гиперандрогения», «физиологические и психологические аспекты СПЯ», «депрессия», «тревога», «когнитивно-поведенческая терапия». Поиск не ограничивали временем публикации, однако приоритет для включения в обзор отдавали работам последних лет. Для исключения пропуска подходящих статей методологический фильтр не применялся. Изучены литературные обзоры, метаанализы, а также рандомизированные контролируемые исследования по изучаемой тематике. В рассмотрение не включали постерные доклады, диссертационные работы, материалы симпозиумов, а также статьи, прямо не относящиеся к тематике психического здоровья и СПЯ. Чтобы избежать дублирования публикаций, в случае обнаружения двух статей одних и тех же авторов изучали период исследования каждого автора и,

если даты совпадали, выбирали самую последнюю по дате публикацию. Среди найденных материалов зоной интереса представлялись работы, анализирующие взаимосвязь гормонального дисбаланса и психологических проблем у пациенток с СПЯ. В результате проведенного поиска найдена и проанализирована 41 статья.

Взаимосвязь гормонального дисбаланса и психологических проблем у пациенток с СПЯ

Ановуляция и олигоовуляция, являющиеся ключевыми признаками СПЯ, не только приводят к проблемам с фертильностью, но и ассоциированы с увеличенной распространенностью депрессивных и тревожных состояний [18–20]. Риск развития тревоги, депрессии и стресса у женщин с СПЯ повышен из-за сложного взаимодействия различных факторов. Некоторые из них, такие как генетическая предрасположенность, этническая принадлежность и бесплодие, изменить невозможно, другие же (ожирение, акне, гирсутизм) можно контролировать [21], тем самым улучшая качество жизни и психическое здоровье пациентки [22].

Инсулинорезистентность как фактор, провоцирующий гиперандрогению и абдоминальное ожирение, потенцирует гормональный дисбаланс, системное воспаление и висцеральный адипогенез. В свою очередь увеличение концентрации кортизола и индекса массы тела ассоциировано с развитием различных психопатологических состояний [23]. Метаболический стресс при СПЯ выступает в качестве патофизиологической основы, усиливая психологические, метаболические и репродуктивные дисфункции, характерные для данного синдрома, и поддерживает его хроническое течение. Окислительный стресс, ассоциированный с метаболическими нарушениями при СПЯ, такими как ожирение, инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СПЯ. Установлено, что у женщин с СПЯ наблюдается выраженный редокс-дисбаланс в крови и фолликулярной жидкости, что негативно сказывается на созревании ооцитов и репродуктивной функции. Более того, связь между окислительным стрессом и психологическим состоянием усугубляет эмоциональные переживания, характерные для женщин с СПЯ [24, 25].

Психологическое здоровье пациенток с СПЯ активно изучается [26–28]. O.S. Gunkaya et al. выявляли взаимосвязь между физическими и биохимическими изменениями, обусловленными СПЯ, и развитием депрессии и тревожности

[29]. Все участницы контрольной группы (143 условно здоровые женщины) и пациентки с СПЯ (120 женщин) прошли оценку по госпитальной шкале тревоги и депрессии опросника (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS [20]), получили консультации гинеколога и физикальный осмотр. Исследование показало, что у женщин с СПЯ чаще встречались симптомы депрессии и тревоги, с показателями которых, независимо от индекса массы тела, были ассоциированы нерегулярный цикл и гирсутизм. Интересно, что у женщин с СПЯ и повышенной тревожностью обнаружены более высокие уровни лютеинизирующего гормона, общего тестостерона, отношения содержания лютеинизирующего гормона к фолликулостимулирующему, указывая на связь между гиперандрогенией и тревожностью. Поскольку избыток мужских гормонов является причиной гирсутизма, это может объяснить связь между гирсутизмом и тревожностью. Полученные в исследовании данные подтверждают необходимость рутинного скрининга на депрессию и тревожность у женщин с СПЯ и подчеркивают важность комплексного лечения, включающего консультации диетолога, эндокринолога и медицинского психолога, а в отдельных случаях и психиатра [29].

В работе польских ученых P. Dybczak et al. оценивались частота и интенсивность проявления тревоги и депрессии у пациенток с СПЯ, уровень адаптивности к трудностям и используемые стратегии преодоления стресса, а также изучалось влияние социально-демографических факторов на эти показатели. Дополнительной целью было установить связь между уровнем тревоги и депрессии, с одной стороны, устойчивостью и способами преодоления стресса, с другой. В исследовании приняли участие 230 женщин с СПЯ и 199 здоровых женщин репродуктивного возраста [30]. Для сбора данных использовалась разработанная авторами анкета, включающая вопросы о социально-демографических характеристиках (возраст, образование, место жительства, занятость, семейное положение, количество детей), данные о весе и росте для расчета индекса массы тела, а также стандартизированная шкала HADS. Уровень устойчивости эго определялся с использованием шкалы эго-устойчивости Блока и Кремена, включающей 14 пунктов, каждый из которых оценивается респондентом по 4-балльной шкале Лайкерта. Общий балл, полученный путем суммирования оценок по всем пунктам, варьирует от 14 до 56 и интерпретируется как показатель устойчивости эго; чем больше баллов набрал опрашиваемый, тем выше степень его устойчивости [31]. По результатам исследования женщины

с СПЯ демонстрировали более высокий уровень тревожности по сравнению с контрольной группой, на который влияли такие социально-демографические факторы, как проживание в сельской местности, низкий уровень образования и отсутствие в семье детей. Возраст, занятость, семейное положение и индекс массы тела не были связаны с уровнем тревожности у женщин с СПЯ.

Пути решения психологических проблем у пациенток с СПЯ

В лечении СПЯ важен междисциплинарный подход, который учитывает весь спектр симптомов заболевания [32–34]. Хотя женщины часто используют традиционную медикаментозную терапию, успешное применение психотерапии позволяет рассматривать ее как главный метод в лечении психических расстройств, связанных с СПЯ [35, 36]. Когнитивно-поведенческая терапия является наиболее распространенной формой психотерапии для лечения тревожных и депрессивных состояний, она помогает женщинам изменить свое поведение, создать новые модели мышления и достичь более здорового мировоззрения, что способствует улучшению качества жизни [19, 37]. В клинических исследованиях отмечено значительное улучшение показателей качества жизни в таких аспектах, как проблемы с менструальным циклом, вес, бесплодие и эмоциональные расстройства. На специализированных лекциях акцентировалось внимание на развитии когнитивных навыков, например, на выявлении автоматических мыслей и искажений мышления. Участницы данных лекций отметили значительное снижение массы тела и улучшение качества жизни по сравнению с группой, занимающейся изменением образа жизни. Некоторые встречи включали упражнения по самооценке, дыхательные техники, управление временем и питанием, а также методы релаксации и стресс-менеджмента [38]. Несмотря на то что медикаментозная коррекция играет важную роль в лечении СПЯ, зачастую недооценивается значение психосоциального компонента [39]. Это делает консультирование важным элементом в терапии СПЯ, способствуя улучшению клинических результатов и удовлетворенности пациентов. Неблагоприятные психологические последствия подчеркивают необходимость повышения осведомленности и быстрого решения таких проблем. Важно отметить, что полагание исключительно на традиционные медицинские подходы не всегда приводит к оптимальным результатам терапии [40, 41].

Заключение

СПЯ – это эндокринное расстройство, которое затрагивает множество систем организма и может приводить к различным физическим и психологическим последствиям, что требует внимательного и индивидуального подхода к его коррекции. В лечении важно учитывать не только физические симптомы, но и психологические аспекты, чтобы обеспечить комплексную помощь женщинам с этим диагнозом. Гормональные изменения и физические симптомы могут существенно повлиять на психоэмоциональное состояние женщин с СПЯ. Причины этого явления многогранны и связаны не только с хроническим характером заболевания, но и с его специфическими симптомами и сопутствующими состояниями. Женщины с СПЯ имеют более высокий риск развития депрессии и тревожных расстройств; проблемы с внешностью, вызванные гирсутизмом или акне, приводят к снижению самооценки и самопринятия, а постоянное чувство собственной неполноценности, переживания о здоровье, фертильности и внешнем виде – к развитию хронического стресса, пациентки часто испытывают трудности в отношениях или избегают социальных взаимодействий из-за стеснения по поводу своей внешности. Изменение образа жизни, диеты, физические упражнения и различные виды психотерапевтических практик в сочетании с медикаментозной коррекцией способствуют улучшению психического состояния женщин с СПЯ.

Пациентки, получающие комплексную терапию, демонстрируют более высокий уровень удовлетворенности лечением и более положительный результат в коррекции основных клинических проявлений СПЯ. Неотъемлемой частью лечения является повышение уровня осведомленности о СПЯ как среди пациентов, так и среди медицинских работников, что позволяет обеспечить более глубокое понимание сути заболевания, его клинических проявлений и доступных методов коррекции. Организация групп поддержки для женщин с СПЯ служит важным фактором, способствующим их эмоциональному благополучию и обмену опытом. Подобные группы могут помочь снизить чувство изоляции и повысить уверенность женщин в себе, что, в свою очередь, может позитивно сказаться на их общем состоянии здоровья. Важным этапом комплексного терапевтического подхода у больных СПЯ являются регулярные осмотры и консультации специалистов, что позволяет своевременно выявлять изменения и корректировать лечение в зависимости от индивидуальных потребностей каждой конкретной женщины. Такой подход способствует более

успешному контролю симптомов и повышению качества жизни у этих пациенток, а также профилактике потенциальных осложнений СПЯ, таких как сахарный диабет или сердечно-сосудистые катастрофы.

В заключение следует сказать, что лечение СПЯ – это динамический и многофакторный процесс, требующий междисциплинарного подхода. Сочетание медикаментозной терапии, психотерапии и образовательных программ, а также активное вовлечение пациенток в процесс лечения помогает добиться значительных успехов не только в коррекции основных симптомов заболевания, но и в улучшении качества жизни женщин, страдающих СПЯ.

Список литературы / References

1. Российское общество акушеров-гинекологов, российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/910_1
Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines "Polycystic ovary syndrome". Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/910_1 [In Russian].
2. Гасиева Д.М., Шереметьева Е.В., Калашникова М.Ф., Дзгоева Ф.Х., Алборова Е.Т. Синдром поликистозных яичников: новые и перспективные варианты лечения. *Пробл. эндокринолог.* 2024;70(4):103–113. doi: 10.14341/probl13400
Gasieva D.M., Sheremetyeva E.V., Kalashnikova M.F., Dzгоеva F.K., Alborova E.T. Polycystic ovary syndrome: new and promising treatment methods. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology.* 2024;70(4):103–113. [In Russian]. doi: 10.14341/probl13400
3. Артымук Н.В., Тачкова О.А. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(1):17–22. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22
Artyumuk N.V., Tachkova O.A. New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child.* 2021;4(1):17–22. [In Russian]. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22.
4. Кирюшкина Д.А. Обзор по истории синдрома поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(3):261–264. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.261-264
Kiryushkina D.A. From the history of polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019;13(3):261–264. [In Russian]. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.261-264
5. Szeliga A., Rudnicka E., Maciejewska-Jeske M., Kucharski M., Kostrzak A., Hajbos M., Niwczyk O., Smolarczyk R., Meczekalski B. Neuroendocrine determinants of polycystic ovary syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(5):3089. doi: 10.3390/ijerph19053089
6. Довженко Т.В., Ильина Н.А., Гродницкая Е.Э. Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников. *Соц. и клин. психиатрия.* 2015;25(2):94–100.
Dovzhenko T.V., Ilyina N.A., Grodnitskaya E.E. Mental disorders in persons with polycystic ovary syndrome. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya = Social and Clinical Psychiatry.* 2015;25(2):94–100. [In Russian].
7. Yin X., Ji Y., Chan C.L.W., Chan C.H.Y. The mental health of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Womens Ment. Health.* 2021;24(1):11–27. doi: 10.1007/s00737-020-01043-x
8. Almhmoud H., Alatassi L., Baddoura M., Sandouk J., Alkayali M.Z., Najjar H., Zaino B. Polycystic ovary syndrome and its multidimensional impacts on women's mental health: A narrative review. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(25):e38647. doi: 10.1097/MD.00000000000038647
9. Ибрагимова Н.С., Ибрагимов Б.Ф., Мамадиева М.А.К. Синдром поликистозных яичников: основные моменты. *Вест. науки и образ.* 2021;2-2:69–71.
Ibragimova N.S., Ibragimov B.F., Mamadierova M.A.K. Polycystic ovary syndrome: Key points. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of Science and Education.* 2021;2-2:69–71. [In Russian].
10. Witchel S.F., Azziz R., Oberfield S.E. History of polycystic ovary syndrome, premature adrenarche, and hyperandrogenism in pediatric endocrinology. *Horm. Res. Paediatr.* 2022;6:557–567. doi: 10.1159/000526722
11. Cai M., Ni Z., Yuan Z., Yu J., Zhang D., Yao R., Zhou L., Yu C. Past and present: a bibliometric study on polycystic ovary syndrome. *J. Ovarian Res.* 2023;16(1):42. doi: 10.1186/s13048-022-01072-3
12. Patten R.K., Pascoe M.C., Moreno-Asso A., Boyle R.A., Stepto N.K., Parker A.G. Effectiveness of exercise interventions on mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *BMC Public Health.* 2021;21(1):2310. doi: 10.1186/s12889-021-12280-9
13. Costa E.C., de Sá J.C.F., Stepto N.K., Costa I.B.B., Farias-Junior L.F., Moreira S.D.N.T., Soares E.M.M., Lemos T.M.A.M., Browne R.A.V., Azevedo G.D. Aerobic training improves quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018;50:1357–1366. doi: 10.1249/MSS.0000000000001579
14. Galletly C., Moran L., Noakes M., Clifton P., Tomlinson L., Norman R. Psychological benefits of a

high-protein, low-carbohydrate diet in obese women with polycystic ovary syndrome--a pilot study. *Appetite*. 2007;49(3):590–593. doi: 10.1016/j.appet.2007.03.222

15. Xing L., Xu J., Wei Y., Chen Y., Zhuang H., Tang W., Yu S., Zhang J., Yin G., Wang R., Zhao R., Qin D. Depression in polycystic ovary syndrome: Focusing on pathogenesis and treatment. *Front. Psychiatry*. 2022;13:1001484. doi: 10.3389/fpsy.2022.1001484

16. Parikh S.V., Quilty L.C., Ravitz P., Rosenbluth M., Pavlova B., Grigoriadis S., Velyvis V., Kennedy S.H., Lam R.W., MacQueen G.M., Milev R.V., Ravindran A.V., Uher R.; CANMAT Depression work group. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 2. Psychological treatments. *Can. J. Psychiatry*. 2016;61(9):524–539. doi: 10.1177/0706743716659418

17. Farrell K., Antoni M.H. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertil. Steril.* 2010;94(5):1565–1574. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.081

18. Wang G., Liu X., Zhu S., Lei J. Experience of mental health in women with Polycystic Ovary Syndrome: a descriptive phenomenological study. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2023;44(1):2218987. doi: 10.1080/0167482X.2023.2218987

19. Cooney L.G., Milman L.W., Hantsoo L., Kornfield S., Sammel M.D., Allison K.C., Epperson C.N., Dokras A. Cognitive-behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* 2018;110(1):161–171.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.028

20. Kolhe J.V., Chhipa A.S., Butani S., Chavda V., Patel S.S. PCOS and depression: common links and potential targets. *Reprod. Sci.* 2022;29(11):3106–3123. doi: 10.1007/s43032-021-00765-2

21. Chaudhari A.P., Mazumdar K., Mehta P.D. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J. Psychol. Med.* 2018;40(3):239–246. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_561_17

22. Damone A.L., Joham A.E., Loxton D., Earnest A., Teede H.J., Moran L.J. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychol. Med.* 2019;49(9):1510–1520. doi: 10.1017/S0033291718002076

23. Farrell K., Antoni M.H. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertil. Steril.* 2010;94(5):1565–1574. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.081

24. Papalou O., Diamanti-Kandarakis E. The role of stress in PCOS. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2017;12(1):87–95. doi: 10.1080/17446651.2017.1266250

25. Ay S.A., Başköy K., Deniz F., Yönm A. Relationship between the clinical and biochemical findings of polycystic ovary syndrome and depression and anxiety. *Noro Psikiyatr. Ars.* 2016;53(4):366–367. doi: 10.5152/npa.2015.12363

26. Benetti-Pinto C.L., Ferreira S.R., Antunes A.Jr., Yela D.A. The influence of body weight on sexual function and quality of life in women with polycystic ovary syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015;291(2):451–455. doi: 10.1007/s00404-014-3423-1

27. Бакуринских А.Б., Якушев А.М., Тен А.Р., Колесова А.А. Поликистозные яичники: проблематика, этиология, патогенез. *Перм. мед. ж.* 2022;39(2):45–54. doi: 10.17816/pmj39245-54

Bakurinskikh A.B., Yakushev A.M., Ten A.R., Kolesova A.A. Polycystic ovaries: problematics, etiology, pathogenesis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2022;39(2):45–54. [In Russian]. doi: 10.17816/pmj39245-54

28. Farajzadegan Z., Kazemi A., Salehi M., Zare-Mobini F. Psychological experiences in women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study. *Iran J. Nurs. Midwifery Res.* 2023;28(4):391–397. doi: 10.4103/ijnmr.ijnmr_139_22

29. Gunkaya O.S., Tekin A.B., Bestel A., Arslan O., Şahin F., Taymur B.D., Tuğ N. Is polycystic ovary syndrome a risk factor for depression and anxiety? A cross-sectional study. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2024;70(3):e20230918. doi: 10.1590/1806-9282.20230918

30. Dybciak P., Humeniuk E., Racziewicz D., Krakowiak J., Wdowiak A., Bojar I. Anxiety and depression in women with polycystic ovary syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):942. doi: 10.3390/medicina58070942

31. Block J., Kremen A.M. IQ and Ego-Resiliency: Conceptual and empirical connections and separateness. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1996;70(2):349–361. doi: 10.1037/0022-3514.70.2.349

32. Arentz S., Smith C.A., Abbott J., Bensousan A. Perceptions and experiences of lifestyle interventions in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), as a management strategy for symptoms of PCOS. *BMC Women's Health*. 2021;21(1):107. doi: 10.1186/s12905-021-01252-1

33. Hart R., Doherty D.A. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(3):911–919. doi: 10.1210/jc.2014-3886

34. Ogden J., Bridge L. How communicating a diagnosis of polycystic ovarian syndrome (PCOS) impacts wellbeing: A retrospective community survey. *BJGP. Open*. 2022;6(3):BJGPO.2022.0014. doi: 10.3399/BJGPO.2022.0014

35. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E., Dokras A., Moran L.J., Piltonen T.T., Costello M.F., Boivin J., Redman L.M., Boyle J.A., Norman R.J., Mousa A., Joham A.E.; International PCOS Network. Recommendations

from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2023;189(2):G43–G64. doi: 10.1093/ejendo/lvad096

36. Ильина Н.А., Бобров А.Е., Довженко Т.В., Гродницкая Е.Э. Психические расстройства и личностные особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2022;122(4):87–93. doi: 10.17116/jnevro202212204187

Ilyina N.A., Bobrov A.E., Dovzhenko T.V., Grodnitskaya E.E. Mental disorders and personality characteristics of patients with polycystic ovary syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(4):87–93. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202212204187

37. Jiskoot G., Benneheij S.H., Beerthuis A., de Niet J.E., de Klerk C., Timman R., Busschbach J.J., Laven J.S.E. A three-component cognitive behavioural lifestyle program for preconceptional weight-loss in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A protocol for a randomized controlled trial. *Reprod. Health.* 2017;14(1):34. doi: 10.1186/s12978-017-0295-4

38. Majidzadeh S., Mirghafourvand M., Farvarsh M., Yavarikia P. The effect of cognitive behavioral therapy on depression and anxiety of women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):332. doi: 10.1186/s12888-023-04814-9

39. Zaremobini F., Kazemi A., Farajzadegan Z. A comprehensive mental health care program for women with polycystic ovary syndrome: Protocol for a mixed methods study. *Reprod. Health.* 2018;15(1):46. doi: 10.1186/s12978-018-0488-5

40. Lathia T., Joshi A., Behl A., Dhingra A., Kalra B., Dua C., Bajaj K., Verma K., Malhotra N., Galagali P., Sahay R., Mittal S., Bajaj S., Moorthy S., Sharma S., Kalra S. A practitioner's toolkit for PCOS counselling. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2022;26(1):17–25. doi: 10.4103/ijem.ijem_411_21

41. ZareMobini F., Farajzadegan Z., Kazemi A., Salehi M. Effect of using 5A's model for lifestyle counseling on psychological symptoms in women with polycystic ovary syndrome: a randomized field trial. *Sci. Rep.* 2022;12(1):21847. doi: 10.1038/s41598-022-26274-z

Сведения об авторах:

Романченко Анастасия Андреевна, ORCID: 0000-0003-4528-154X,

e-mail: romanchenko.anastasiya2909@mail.ru

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasiya A. Romanchenko, ORCID: 0000-0003-4528-154X, e-mail: romanchenko.anastasiya2909@mail.ru

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.10.2025

После доработки 25.03.2026

Принята к публикации 03.06.2026

Received 01.10.2025

Revision received 25.03.2026

Accepted 03.06.2026

Новые маркеры при прогнозировании больших акушерских синдромов

Ю.Г. Соленкова¹, Н.А. Габитова¹, Н.В. Низяева², М.А. Захарова³, О.Г. Малышева¹

¹ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра ФМБА России
115682, г. Москва, Ореховый б-р, 28

² НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии
им. академика Б.В. Петровского
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

³ Клиника «Чайка-Белые сады»
125196, г. Москва, ул. Лесная, 9

Резюме

Цель исследования – провести системный анализ современных данных о биохимических маркерах в прогнозировании больших акушерских синдромов (преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды). Выполнен обзор научных публикаций последних 10 лет, проанализированы результаты исследований по использованию биохимических маркеров в акушерской практике. Использованы базы данных eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus. Выявлены наиболее значимые биохимические маркеры для прогнозирования акушерских осложнений. Установлено, что их комбинация (ангиогенные факторы, маркеры эндотелиальной дисфункции, плацентарные белки) повышает точность прогнозирования. Определена роль маркеров в оценке риска развития преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов. Современные биохимические маркеры позволяют существенно улучшить предиктивную ценность диагностики больших акушерских синдромов. Комплексный подход к их оценке способствует раннему выявлению групп риска и своевременному проведению профилактических мероприятий. Перспективным направлением является разработка алгоритмов комбинированного использования маркеров для повышения точности прогнозирования.

Ключевые слова: биохимические маркеры, преэклампсия, задержка роста плода, преждевременные роды, прогнозирование, большие акушерские синдромы, ангиогенные факторы, плацентарная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Соленкова Ю.Г., e-mail: solenkovayuliya@yandex.ru

Для цитирования. Соленкова Ю.Г., Габитова Н.А., Низяева Н.В., Захарова М.А., Малышева О.Г. Новые маркеры при прогнозировании больших акушерских синдромов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):43–50. doi: 10.18699/SSMJ20260405

New markers in the prediction of major obstetric syndromes

Yu.G. Solenkova¹, N.A. Gabitova¹, N.V. Nizyaeva², M.A. Zakharova³, O.G. Malysheva¹

¹ Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution «Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia»
115682, Moscow, Orekhovy blvd., 28

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of the Petrovsky National Research Centre of Surgery
117418, Moscow, Tsyurupy st., 3

³ Chaika White Gardens Clinic
125196, Moscow, Lesnaya st., 9

Abstract

Aim of the study was to conduct a systematic analysis of current data on biochemical markers in the prediction of major obstetric syndromes (preeclampsia, fetal growth retardation, premature birth). A review of scientific publications of the last 10 years has been carried out, the results of research on the use of biochemical markers in obstetric practice have been analyzed. The databases eLIBRARY.RU, PubMed, Scopus were used. The most significant biochemical markers for predicting obstetric complications have been identified. It was found that the combination of various markers (angiogenic factors, markers of endothelial dysfunction, placental proteins) increases the accuracy of prediction. The role of markers in assessing the risk of preeclampsia, fetal growth retardation and premature birth has been determined. Modern biochemical markers can significantly improve the predictive value of diagnosing major obstetric syndromes. An integrated approach to their assessment contributes to the early identification of risk groups and the timely implementation of preventive measures. A promising direction is the development of algorithms for the combined use of markers to improve the accuracy of forecasting.

Key words: biochemical markers, preeclampsia, fetal growth retardation, premature birth, prognosis, major obstetric syndromes, angiogenic factors, placental insufficiency.

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

Correspondence author. Solenkova Yu.G., e-mail: solenkovayuliya@yandex.ru

Citation. Solenkova Yu.G., Gabitova N.A., Nizyaeva N.V., Zakharova M.A., Malysheva O.G. New markers in the prediction of major obstetric syndromes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):43–50. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260405

Введение

Большие акушерские синдромы (БАС), включающие преэклампсию (ПЭ), задержку роста плода (ЗРП) и преждевременные роды (ПР), остаются ведущей причиной материнской и перинатальной смертности. ПЭ регистрируется у 2–8 % беременных и вызывает 10–15 % летальных исходов в перинатальном периоде, что приводит к 70 000 материнских смертей ежегодно [1, 2]. В России частота ПР в 2020 г. составила 59 900 случаев при 1 220 800 родов. ПР ассоциируются с 70 % неонатальной летальности, 36 % младенческой смертности и 25–50 % случаев неврологических осложнений у новорожденных [3]. Несмотря на достижения медицины, частота БАС остается стабильно высокой, что требует новых подходов к их прогнозированию и профилактике. Биохимические маркеры в лабораторной диагностике открывают широкие возможности для раннего выявления рисков и контроля лечения, что важно для совершенствования акушерской помощи. Данный обзор анализирует научные публикации о биохимических маркерах при БАС и определяет перспективные направления в развитии методов прогнозирования и профилактики осложнений беременности.

БАС представляют собой группу патологических состояний беременности, объединенных общими механизмами развития. Концепция БАС впервые представлена в 2009 году в редакционной заметке G.C. Di Renzo, который предложил рассматривать основные акушерские осложне-

ния как единый комплекс синдромов [4]. БАС, а именно ПР, ПЭ и ЗРП, встречаются более чем при 15 % беременностей и подвергают мать и плод высокому риску неблагоприятных исходов [5]. Согласно концепции G.C. Di Renzo, БАС обладают следующими основными характеристиками: полиэтиологичностью (множественность причин возникновения синдромов), длительным бессимптомным периодом развития патологии, адаптивным характером клинических проявлений, вовлечением плода в патологический процесс, генетической предрасположенностью, зависящей от взаимодействия генов матери и плода, влияния факторов окружающей среды, комплексного взаимодействия генотипов [4].

В основе развития БАС лежит нарушение плацентации. В норме при беременности цитотрофобласт проникает от хорионических ворсин до внутреннего слоя миометрия. Плацентарные клетки имеют полуаллогенный статус из-за равного соотношения материнских и отцовских генов. При нормальной плацентации цитотрофобласт внедряется в спиральные артерии, разрушая гладкомышечные элементы их стенок, что обеспечивает адекватное кровоснабжение плацентарного ложа. При БАС наблюдаются нарушения в виде недостаточной глубины инвазии и неполной трансформации спиральных артерий вследствие дефектов ремоделирования сосудистой стенки и развития обструкции, негативно влияющих на кровоток в фетоплацентарном комплексе [6]. При этом сохраняется чувствительность сосудов к вазоконстрикторам, повышается

сосудистая резистентность и нарушается плацентарная перфузия [6]. Указанные изменения приводят к формированию генерализованной эндотелиальной дисфункции. Гемостазиологические расстройства проявляются развитием протромботического состояния, тромбозом плацентарных сосудов и нарушением микроциркуляции. В результате развивается плацентарная мальперфузия [6]. Иммунологические изменения характеризуются нарушением иммунного ответа и развитием воспалительной реакции. Отмечается повышение уровня интерлейкина-1 α и увеличение концентрации амфотерина. Метаболический компонент патогенеза включает развитие инсулинорезистентности, дислипидемии, окислительного стресса и нарушение энергетического обмена [7, 8]. В организме матери развивается ряд защитных реакций, которые можно рассматривать как адаптивные механизмы: ПР как способ «вытеснения» плода, повышение артериального давления для компенсации кровотока и развитие компенсаторных изменений в системе гемостаза [6].

Одним из наиболее значимых осложнений беременности является ПЭ, характеризующаяся комплексом специфических клинических проявлений, таких как повышение систолического артериального давления более 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления более 90 мм рт. ст. после двадцатой недели беременности [1, 2]. Обязательным условием диагностики является наличие протеинурии или хотя бы одного признака, указывающего на развитие полиорганной недостаточности [1, 2, 9].

Ключевым этапом диагностики ПЭ с помощью биохимических маркеров стало выявление признаков эндотелиальной дисфункции, а также установление роли нарушений гемостаза и метаболизма в патогенезе ПЭ [7, 10]. Обнаружено, что определенные белки, вырабатываемые плацентой, могут служить индикаторами развития ПЭ. Особое внимание привлек протеин А плазмы, ассоциированный с беременностью (РАРР-А), повышенный уровень которого в сыворотке крови во втором и третьем триместрах наблюдался у женщин с ПЭ [11]. Дальнейшие исследования показали, что увеличение содержания РАРР-А в первом триместре беременности свидетельствует о ранней ПЭ, однако этот маркер менее эффективен при прогнозировании тяжелой ПЭ и практически бесполезен при легкой форме заболевания (чувствительность теста 65–75 %, специфичность – 85–90 %) [9].

Важным этапом в развитии пренатального скрининга стало понимание, что комбинированное использование различных маркеров существенно повышает точность прогнозирования

преэклампсии. Так, интеграция биохимических показателей (в частности, РАРР-А в I триместре) с гемодинамическими параметрами (пульсационный индекс маточных артерий по данным доплерометрии) позволяет значительно улучшить стратификацию риска. Валидация подобных моделей, в том числе в рамках исследования ASPRE, демонстрирует высокую чувствительность при контролируемом уровне ложноположительных результатов [11–13]. Следующим этапом стало изучение ангиогенных факторов. Исследователи обнаружили, что соотношение содержания растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) является важным показателем риска развития ПЭ [9, 14]. В 2021 г. Международное общество по изучению гипертонии во время беременности официально включило ангиогенный дисбаланс в определение ПЭ, что подчеркивает значимость этих показателей в клинической практике [15]. На основании многофакторного статистического анализа были установлены следующие пороговые значения: при соотношении более 38 наблюдается независимая ассоциация с развитием тяжелой ПЭ в течение двух недель. Соотношение менее 38 обладает высокой диагностической ценностью для исключения тяжелой ПЭ (при этом отрицательное соотношение вероятностей составляет $\leq 0,12$ до 35-й недели), показатель более 85 демонстрирует высокую чувствительность в выявлении тяжелой ПЭ [16, 17]. Эти биомаркеры успешно используются для диагностики, прогнозирования развития заболевания и принятия клинических решений в сочетании с другими клиническими параметрами, такими как высокое артериальное давление и протеинурия [18].

Важно отметить, что даже при проведении профилактического лечения аспирином у беременных группы высокого риска (выявленных на сроке 11–13 недель по алгоритму Fetal Medicine Foundation) сочетание хронической артериальной гипертензии и низкого уровня плацентарного фактора роста PlGF ($< 0,712$ МоМ) (кратное медиане) остается фактором риска развития ПЭ [19]. При исследовании плацентарного фактора роста во втором триместре (14–20 недель) установлено, что показатель $\leq 179,74$ пг/мл имеет достаточную прогностическую ценность. [20]. Таким образом, определение ангиогенных маркеров, особенно в сочетании с другими клиническими признаками, служит ценным инструментом для прогнозирования и диагностики ПЭ, позволяя своевременно выявлять пациенток с высоким риском развития данного осложнения беременности.

ЗРП представляет собой патологическое состояние, при котором плод имеет значительно

меньшие размеры по сравнению с нормативными показателями для данного срока беременности. Такой плод не достигает своего потенциального роста и характеризуется повышенным риском перинатальных осложнений [21]. Критериями недостаточного роста плода являются замедление прироста предполагаемой массы плода и/или окружности живота, которые составляют менее десятого перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным доплерографии [21].

Перинатальные исходы существенно зависят от массы тела плода при рождении. При значениях массы тела менее 10-го перцентиля отмечается статистически значимое повышение риска перинатальной смертности, включая случаи внутриутробной гибели плода. Особую настороженность вызывают ситуации, когда масса тела при рождении находится ниже 3-го перцентиля – в таких случаях регистрируется максимально высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов [21, 22]. Асимметричная форма ЗРП характеризуется неравномерным отставанием в развитии различных органов и систем плода. При этом типе задержки роста преимущественно страдает прирост массы тела, в то время как длина плода и размеры головки могут оставаться в пределах нормы. У детей с ЗРП значительно чаще встречаются баллы менее 7 на первой минуте жизни. На пятой минуте жизни разница в оценках сохраняется. Более высокий процент детей с ЗРП требует реанимационных мероприятий [21, 22]. Установлено, что у 20–40 % пациентов выявляются нарушения психомоторного и когнитивного развития, проявляющиеся затруднениями в процессе обучения [23], отмечается повышенная предрасположенность к развитию ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии [23, 24]. Кардиоваскулярная система характеризуется повышенным риском формирования артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и компонентов метаболического синдрома. Таким образом, ЗРП является существенным предиктором развития мультисистемных нарушений здоровья в долгосрочной перспективе [22, 23].

История диагностики ЗРП с помощью биохимических маркеров началась с изучения показателей, отражающих состояние метаболизма матери и плода. Установлено, что уровень холестерина и его фракций играет важную роль в формировании тканей плода. Следующим этапом стало изучение белковых маркеров. Ученые обнаружили значимость альфа-фетопroteина в диагностике ЗРП. Этот белок стал одним из первых маркеров, позволяющих оценить состояние плода. В дальнейшем исследования распространялись

на другие показатели: альфа-1-микроглобулин, толл-подобный рецептор-4 (TLR-4), рецепторы инсулина, люмикан, ФНО- α . Современные данные демонстрируют, что при ЗРП наблюдается характерное изменение их уровня: снижение содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, альфа-фетопroteина, повышение концентрации рецепторов инсулина, альфа-микроглобулина, люмикана [24]. Эти изменения создают особую метаболическую ситуацию, которая препятствует нормальному формированию тканей плода. Особенно важным открытием стало понимание того, что нарушение транспорта холестерина к плоду приводит к проблемам с синтезом клеточных мембран, что является одной из причин задержки роста.

В настоящий момент для раннего выявления высокого риска развития маточно-плацентарной недостаточности и ЗРП рекомендуется проведение комплексного обследования в первом триместре беременности, в том числе включающего определение уровня PAPP-A и PIGF в сыворотке крови беременной [21]. Определение содержания PIGF и доплерометрия являются важными методами диагностики задержки роста плода [21, 25, 26], их совместное использование позволяет получить более полную картину состояния плода и плаценты. PIGF играет ключевую роль в развитии плаценты и кровоснабжении плода. При срочных родах наблюдается двукратное снижение относительной площади его экспрессии в плаценте, ассоциированное с увеличением сопротивления кровотоку в артерии пуповины [27]. Общее содержание про- и антиоксидантов, каталазы, глутатиона, альбумина и ядерных эритроцитов наиболее ассоциировалось с подозрением на задержку роста [28].

Согласно определению ВОЗ, ПР – это роды, которые произошли в сроки беременности от 22 до 36,6 недели [3]. ПР сопровождаются множественными нарушениями функционирования различных систем организма новорожденного. Респираторные нарушения проявляются незрелостью альвеолярной ткани и дефицитом сурфактанта, что требует искусственной вентиляции легких и повышает риск пневмоний. Пищеварительная система характеризуется нарушением сосательного рефлекса, необходимостью парентерального питания и расстройствами пищеварения. Иммунная система отличается выраженной незрелостью, что увеличивает риск инфекций и сепсиса. Неврологические проблемы включают внутричерепные кровоизлияния, ретинопатию недоношенных и нарушения микроциркуляции [23]. Показатели по шкале Апгар у недоношенных детей статистически значимо ниже, чем у детей, родившихся

в срок [22]. Отдаленные последствия ПР могут включать нарушения темпов психофизического становления, расстройства двигательной активности, дефекты сенсорного восприятия, отклонения в физическом развитии, нарушения познавательных функций, поведенческую дизадаптацию, нарушения эмоционально-волевой сферы. Важно подчеркнуть, что каждый дополнительный день внутриутробного развития существенно улучшает прогноз для здоровья и развития ребенка. При своевременном и квалифицированном медицинском вмешательстве многие осложнения можно предотвратить или минимизировать их последствия, что подчеркивает важность профилактики ПР и качественного выхаживания недоношенных детей [23].

Состояние угрожающих ПР характеризуется наличием субъективных симптомов, которые могут указывать на их начало (например, боли в животе). Однако часто отсутствуют объективные подтверждающие признаки, включая данные УЗИ шейки матки и бимануального влагалищного исследования [3]. Развитие методов диагностики ПР с использованием биохимических маркеров базируется на постепенном изучении показателей, ассоциированных с риском ПР. На ранних этапах исследования были сосредоточены на изучении цервикальной слизи и ее компонентов. Существенный прогресс в диагностике ПР произошел с открытием плацентарного альфа-микроглобулина-1 [29], который стал одним из ключевых показателей, позволяющих оценить риск ПР. Наиболее информативным оказалось его определение в сочетании с ультразвуковой цервикометрией. Современные методы диагностики ПР включают комплексный подход, основанный на измерении длины шейки матки, анализе биохимических маркеров, оценке состояния шейки матки путем осмотра в зеркалах [3, 30].

Для определения вероятности наступления ПР в ближайшие 7–14 дней проводятся лабораторные тесты, включающие определение уровня фосфорилированной формы протеин-1 связанного инсулиноподобного фактора роста в цервикальной слизи, ИЛ-6 и плацентарного альфа-микроглобулина-1 в цервикальной слизи [3, 31]. Цитокиновый профиль, особенно ФНО- α , обладающий высокой диагностической эффективностью (чувствительность 85–90 %, специфичность 75–80 %), представляет собой ценный инструмент для оценки вероятности преждевременного прерывания беременности. Установлено, что субнормальное содержание цитокина (38,95 пг/мл) ассоциируется с ранним прерыванием беременности (28–32 недели), тогда как гиперпродукция (77,75 пг/мл) характерна для ПР в

период 34–36 недель [32]. Патогенетическое действие ФНО- α реализуется через модуляцию кальциевого обмена в клетках миометрия: при повышенных концентрациях цитокина происходит активация Ca^{2+} -каналов клеточной мембраны, в то время как при низких наблюдается ингибирование кальциевой экскреции.

Таким образом, современные методы диагностики в акушерстве имеют ограниченную прогностическую ценность при выявлении осложнений беременности. Биохимические маркеры выделяются среди диагностических инструментов благодаря высокой информативности, возможности количественной оценки патологических изменений и простоте получения материала. Они позволяют проводить динамическое наблюдение за состоянием пациентки. Однако их применение имеет ряд ограничений. Ложноположительные результаты возможны из-за недостаточной специфичности маркеров. Точность диагностики зависит от множества факторов: приема лекарств, питания, общего состояния здоровья и сопутствующих заболеваний. Качество исследований определяется уровнем лабораторного оснащения, существует риск ложноотрицательных результатов, а некоторые маркеры дорогостоящие. Необходимо совершенствовать существующие диагностические алгоритмы и разрабатывать новые подходы к выявлению осложнений на ранних стадиях. Совершенствование диагностики должно повышать чувствительность и специфичность методов, сохраняя их безопасность и доступность.

Список литературы / References

1. Ходжаева З.С., Мунинова К.Т., Горина К.А. Диагностика и алгоритм оказания помощи при преэклампсии, эклампсии и гипертензивных расстройствах во время беременности, родах и в послеродовом периоде. *Акушерство и гинекол.* 2022;(S9):4–14.
- Khodzhayeva Z.S., Muminova K.T., Gorina K.A. Diagnosis and algorithm of care provision in preeclampsia, eclampsia and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and postpartum period. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2022;(S9):4–14. [In Russian].
2. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2024. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/637_2
- Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and postpartum period. Available

at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/637_2. [In Russian].

3. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2024. Преждевременные роды. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/331_2

Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. Preterm Labor. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/331_2. [In Russian].

4. di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):633–635. doi: 10.1080/14767050902866804

5. Mastrolia S.A., Cetin I. The “Great Obstetrical Syndromes”. *Female Reproductive Dysfunction. Endocrinology.* Springer, 2020. P. 411–430. doi: 10.1007/978-3-030-14782-2_21

6. Brosens I., Pijnenborg R., Vervruysse L., Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. of Obstet. Gynecol.* 2011;204(3):193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009

7. Santoyo J.M., Noguera J.A., Avilés F., Delgado J.L., de Paco-Matallana C., Pérez V., Hernández I. Factors involved in endothelial dysfunction related to angiogenic disbalance and oxidative stress, in women at high risk of term pre-eclampsia. *Antioxidants (Basel)*. 2022;1(7):1409. doi: 10.3390/antiox11071409

8. Hoffman M.K. The great obstetrical syndromes and the placenta. *BJOG.* 2023;130(Suppl. 3):8–15. doi: 10.1111/1471-0528.17613

9. Казанцева В.Д., Айларова И.М., Мельников А.П. Маркеры преэклампсии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2022;22(4):31–38. doi: 10.17116/rosakush2022204131

Kazantseva V.D., Ailarova I.M., Me'nikov A.P. Markers of preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2022;22(4):31–38. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush2022204131

10. Flint E.J., Cerdeira A.S., Redman C.W., Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019;98(6):700–707. doi: 10.1111/aogs.13540

11. Stoykova V., Vazharova R., Grigorov E., Kremensky I., Markov D., Ivanov S. PAPP-A levels and the risk of preeclampsia. Доклады на Българската академия на науките. 2018;71(11):1557–1565. doi: 10.7546/CRABS.2018.11.16

12. Shen L., Martinez-Portilla R.J., Rolnik D.L., Poon L.C. ASPRE trial: risk factors for development of preterm pre-eclampsia despite aspirin prophylaxis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021;58(4):546–552. doi: 10.1002/uog.23668

13. Hoseini M.S., Sheibani S., Sheikhvatan M. The evaluating of pregnancy-associated plasma protein-A with the likelihood of small for gestational age. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2020;63(3):225–230. doi: 10.5468/ogs.2020.63.3.225

14. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2020;20(1):5–15. doi: 10.17116/rosakush2020200115

Pestrikova T.Yu., Iurasova E.A., Tkachenko V.A. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(1):5–15. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush2020200115

15. Magee L.A., Brown M.A., Hall D.R., Gupta S., Hennessy A., Karumanchi S.A., Kenny L.C., McCarthy F., Myers J., Poon L.C., Rana S., Saito S., Staff A.C., Tsigas E., von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis and management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148–169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008

16. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennstrom M., Olovsson M., Brennecke S.P., Stepan H., Allegranza D., Dilba P., Schoedl M., Hund M., Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoal414838

17. Velegrakis A., Kouvidi E., Fragkiadaki P., Sifakis S. Predictive value of the sFlt1/PIGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2023;52(4):89. doi: 10.3892/ijmm.2023.5292

18. Kifle M.M., Dahal P., Vatish M., Cerdeira A.S., Ohuma E.O. The prognostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PIGF) biomarkers for predicting preeclampsia: a secondary analysis of data from the INSPIRE trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):520. doi: 10.1186/s12884-022-04817-6

19. Suresh S., Patel E., Mueller A., Morgan J., Lewandowski W.L., Verlohren S., von Dadelszen P., Magee L.A., Rana S. The additive role of angiogenic markers for women with confirmed preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2023;228(5):573.e1–573.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.044

20. Николенко Е.С., Чулков В.С., Сюндюкова Е.Г., Сумеркина В.А., Пыхова Л.Р., Чулков Вл.С. Прогностическое значение плацентарного фактора роста (PIGF) при «артериальной гипертензии белого халата» у беременных. *Терапия.* 2025;(5):57–64. doi: 10.18565/therapy.2025.5.57-64

Nikolenko E.S., Chulkov V.S., Syundyukova E.G., Sumerkina V.A., Pykhova L.R., Chulkov V.I.S. The prognostic value of placental growth factor (PIGF) in “white coat hypertension” in pregnant women. *Terapiya = Therapy.* 2025;(5):57–64. [In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2025.5.57-64

21. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2025. Недостаточный рост плода, требующий

предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/722_2

Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2025. Fetal Growth Restriction Requiring Maternal Medical Care (Intrauterine Growth Restriction). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/722_2. [In Russian].

22. Авраменко В.Ю., Дегтярева М.В. Оценка состояния новорожденных детей с использованием методики Вирджинии Аппар (Virginia Apgar) и ее модификаций. *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):152–165. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-152-165

Avramenko V.Yu., Degtyareva M.V. Assessment of the condition of newborn children using the Virginia Apgar technique and its modifications. *Pediatrya. Zhurnal imeni Georgiya Nestorovicha Speranskogo = Pediatrics. Journal named after Georgy Nestorovich Speransky* 2021;100(3):152–165. [In Russian]. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-152-165

23. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 752 с.

Volodin N.N., Degtyarev D.N. Neonatology: National Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 752 p. [In Russian].

24. Друккер Н.А., Авруцкая В.В., Селютина С.Н., Шкотова Е.О., Дурницына О.А., Ларичкин А.В. Биохимические факторы задержки роста плода. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2019;19(6):11–15. doi: 10.17116/rosakush20191906111

Drukker N.A., Avrutskaia V.V., Selyutina S.N., Shkotova E.O., Durnitsyna O.A., Larichkin A.V. Biochemical factors of intrauterine growth restriction. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(6):11–15. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush20191906111

25. Luo W., Tang P., Lv Y., Song Y., Hu H., Gao J., Liu J. Maternal PlGF and sFlt-1 are associated with low birth weight and/or small-for-gestational age neonates in pregnancy with or without preeclampsia. *A.J.P. Rep*. 2025;15(1):e36–e42. doi: 10.1055/a-2555-1742

26. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Амосов М.С., Зуморина Э.М. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации. *Мед. сов.* 2021;(3):54–65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65

Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Amosov M.S., Zumorina E.M. Clinical and pathogenetic variants of fetal growth restriction with different periods of man-

ifestation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3):54–65. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65

27. Дюшембинова Ш.Д. Патогенетические подходы к пренатальной диагностике задержки созревания ЦНС у плодов, имеющих задержку роста плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2022.

Dyushembinova Sh. D. Pathogenetic approaches to prenatal diagnosis of delayed CNS maturation in fetuses with delayed fetal growth. Abstract of thesis...cand. med. sci. Saint Petersburg, 2022.

28. Blok E.L., Burger R.J., Bergeijk J.E.V., Bourgonje A.R., Goor H.V., Ganzevoort W., Gordijn S.J. Oxidative stress biomarkers for fetal growth restriction in umbilical cord blood: A scoping review. *Placenta*. 2024;154:88–109. doi: 10.1016/j.placenta.2024.06.018

29. Melchor J.C., Navas H., Marcos M., Iza A., de Diego M., Rando D., Melchor I., Burgos J. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2018;51(5):644–649. doi: 10.1002/uog.18892

30. Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 304 с.

Medvedev M.V. Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology. Moscow: MEDpress-Inform, 2021. 304 p. [In Russian].

31. Косякова О.В., Беспалова О.Н., Сейидова Ч.И., Глотов А.С. Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании преждевременных родов. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2020;20(3):18–23. doi: 10.17116/rosakush20202003118

Kosyakova O.V., Bepalova O.N., Seyidova Ch.I., Glotov A.S.. The role of inflammatory response markers in predicting premature birth. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(3):18–23. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush20202003118

32. Друккер Н.А., Селютина С.Н., Каушанская Л.В., Ганиковская Ю.В. Количественный критерий фактора некроза опухоли в развитии преждевременных родов. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2021;(1):78. doi: 10.17513/spno.30509

Drukker N.A., Selyutina S.N., Kaushanskaya L.V., Ganikovskaya Yu.V. Quantitative criterion of tumor necrosis factor in the development of preterm labor. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2021;(1):78. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.30509

Сведения об авторах:

Соленькова Юлия Геннадьевна, ORCID: 0009-0007-9180-8580, e-mail: solenkovayuliya@yandex.ru
Габитова Наталия Алексеевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2278-2624, e-mail: gabitova_nataliya@mail.ru
Низяева Наталья Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5592-5690
Захарова Мария Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3299-4743
Малышева Ольга Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0009-0009-6089-7589, e-mail: ogm.201@yandex.ru

Information about the authors:

Yuliya G. Solenkova, ORCID: 0009-0007-9180-8580, e-mail solenkovayuliya@yandex.ru
Nataliya A. Gabitova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2278-2624,
e-mail: gabitova_nataliya@mail.ru
Nataliya V. Nyzyaeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5592-5690
Mariya A. Zakharova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3299-4743
Olga G. Malysheva, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0009-6089-7589, e-mail: ogm.201@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.10.2025
После доработки 03.07.2026
После повторной доработки 13.07.2026
Принята к публикации 13.07.2026

Received 09.10.2025
Revision received 03.07.2026
Second revision received 13.07.2026
Accepted 13.07.2026

Современные взгляды на фармакологический потенциал растений рода *Salvia*: от химического состава и молекулярных механизмов действия к применению в клинической практике

Ю.В. Шур, Н.А. Сальникова, В.Ю. Шур, Д.А. Сальникова

Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

Резюме

На протяжении всей истории человечества растения не только служили источником полезных питательных веществ, но и помогали избавиться от многих болезней. В последнее время сложилось общее мнение, что синтетические компоненты, обычно используемые в пищевой и фармацевтической промышленности, способны вызывать ряд заболеваний. Это привело к росту мирового спроса на натуральные и органические формы лекарственных средств, и «целебные травы» и лекарства растительного происхождения широко используются во всем мире как часть поддерживающей терапии при коррекции патологических состояний. В современной практической медицине применяется большое количество фитопрепаратов, обладающих рядом положительных свойств, таких как низкая частота возникновения нежелательных побочных реакций, отсутствие токсического влияния на организм и формирования зависимости при приеме и отмене препаратов. Средства на основе растений используют как в целях профилактики, так и при лечении заболеваний за счет наличия различных биологически активных соединений и макро- и микроэлементов в их составе. Несомненный интерес в качестве объектов научного исследования представляют растения рода *Salvia* L., являющегося крупнейшим родом в семействе Lamiaceae. В настоящей работе обобщены и систематизированы данные литературы о представителях рода *Salvia*, их химическом составе, фармакологической активности и направленности действия. Проанализированы публикации, содержащие результаты экспериментальных исследований о химических компонентах растений рода *Salvia*, данные о различных видах их биологической активности, а также молекулярных механизмах действия, апробированных в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: лекарственные растения, род *Salvia*, биологически активные вещества, фармакологическая активность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Шур Ю.В., e-mail: flora-888@mail.ru

Для цитирования. Шур Ю.В., Сальникова Н.А., Шур В.Ю., Сальникова Д.А. Современные взгляды на фармакологический потенциал растений рода *Salvia*: от химического состава и молекулярных механизмов действия к применению в клинической практике. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):51–68. doi: 10.18699/SSMJ20260406

Modern views on the pharmacological potential of plants of the genus *Salvia*: from chemical composition and molecular mechanisms of action to use in clinical practice

Yu.V. Shur, N.A. Sal'nikova, V.Yu. Shur, D.A. Sal'nikova

Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121

Abstract

Throughout human history, plants have not only served as a source of beneficial nutrients, but also helped get rid of many diseases. Recently, a consensus has emerged that synthetic components commonly used in the food and pharmaceutical industries can cause a range of illnesses. This has led to a growing global demand for natural and organic forms of medicine, and medicinal herbs and phytomedicines are widely used worldwide as part of supportive therapy

for managing pathological conditions. Modern practical medicine employs a significant number of herbal preparations, which possess a number of beneficial properties, such as a low incidence of undesirable side effects, absence of toxic impact on the body, and no risk of dependency upon administration or withdrawal. Plant-based remedies are used both for preventive purposes and in the treatment of diseases, owing to the presence of various biologically active compounds, macronutrients, and micronutrients in their composition. Of undoubted interest as objects of scientific research are plants of the genus *Salvia* L., which is the largest genus in the family Lamiaceae. This work summarizes and systematizes the literature data on representatives of the genus *Salvia*, their chemical composition, pharmacological activity and direction of action. Publications containing the results of experimental studies on the chemical components of plants of the *Salvia* genus, data on various types of their biological activity, as well as molecular mechanisms of action tested in in vitro and in vivo experiments were analyzed.

Key words: medicinal plants, genus *Salvia*, biologically active substances, pharmacological activity.

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

Correspondence author. Shur Yu.V., e-mail: flora-888@mail.ru

Citation. Shur Yu.V., Sal'nikova N.A., Shur V.Yu., Sal'nikova D.A. Modern views on the pharmacological potential of plants of the genus *Salvia*: from chemical composition and molecular mechanisms of action to use in clinical practice. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):51–68. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260406

Введение

В контексте глобального тренда к натурализации медицины, обусловленного ростом опасений относительно побочных эффектов, возникающих при применении синтетических препаратов, средства на основе растительных источников занимают важное место в терапии благодаря своему благоприятному профилю безопасности [1–4]. Их широкое применение в качестве вариантов вспомогательной терапии при различных патологических состояниях обусловлено также низкой частотой возникновения нежелательных реакций и отсутствием токсического влияния [1–4]. В этом контексте растения рода *Salvia* L. вызывают особый научный и практический интерес: более 1000 из них являются источниками сложного и разнообразного комплекса биологически активных веществ (БАВ), обуславливающего широкий спектр их фармакологической активности [5–12].

Несмотря на обширную доказательную базу, накопленную в ходе экспериментов *in vitro* и *in vivo*, комплексный анализ, связывающий химическое разнообразие рода *Salvia* с конкретными молекулярными мишенями и перспективами клинического применения, представлен в литературе недостаточно систематизированно.

Цель данного исследования – анализ и систематизация современных научных данных о химическом составе растений рода *Salvia*, механизмах их биологического действия на молекулярном уровне и оценка их потенциала для применения в клинической практике, а также для разработки новых эффективных и безопасных фитотерапевтических средств. Для подготовки данного обзора был осуществлен поиск научно-исследо-

вательских публикаций на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed и Google Scholar за последние 25 лет.

Химический состав растений рода *Salvia*

Основой для понимания многообразной фармакологической активности представителей рода *Salvia* служит детальное изучение их химического состава. Экспериментальные исследования последних десятилетий позволили идентифицировать и количественно определить сотни индивидуальных соединений, относящихся к различным классам вторичных метаболитов. Наиболее полно изучен компонентный состав эфирного масла *S. officinalis* L., содержащего несколько десятков моно- и сесквитерпеноидов. В наибольшем количестве в нем присутствуют α - и β -пинены, 1,8-цинеол, α - и β -туйоны, камфора, борнеол, β -кариофиллен [6, 7, 11].

В ходе фитохимического исследования, направленного на определение содержания биологически активных соединений в надземных частях произрастающего на юге Ирана *S. sharifii* Rech.f. & Esfand, установлено, что основными БАВ являются линалоол, спатуленол, оксид кариофиллена, изопентилизовалерат, гексилизовалерат, α -гурджунен, α -кадиол, γ -терпинен и сабинен [13]. Эфирное масло, полученное из произрастающего на территории Иордании шалфея, содержит 28 идентифицированных соединений, среди которых преобладают α -туйон, β -туйон, камфора и 1,8-цинеол; в его состав также входят ментол, ментон, тимол. Отличительной особенностью этого масла является более высокое содержание β -туйона по отношению к α -туйону [14]. В эфирном масле, выделенном из произрастающего на

территории Италии *S. officinalis*, обнаружено более 20 активных соединений, таких как камфора, камфен, α -туйон, склареол, β -туйон, 1,8-цинеол, γ -селинен, α -гумулен, кариофиллен, борнеол, лимонен и эпоксид гумулен [15].

Основными БАВ, полученными из российских шалфея мускатного и шалфея лекарственного, являются гликозиды лютеолина и апигенина, α -туйон, камфора, 1,8-цинеол и гумулен [9, 11, 16–18]. Эфирное масло их листьев содержит α -туйон, 1,8-цинеол, камфору, вирицифлорол, также арабино-(4-О-метил-глюкуроно)ксиан [18–20]. В состав *S. officinalis*, *S. mexicana* L., *S. africana* L., *S. sclarea* L. входят дигидрокверцетин, рутин, кумарин, умбеллиферон, галловая, цикориевая и феруловая кислоты [17–22], различные микроэлементы [21, 22].

Фитохимический анализ *S. rosmarinus* Spenn. позволил идентифицировать в его составе несколько основных классов БАВ. Наиболее значимыми из них являются терпеноиды, включающие монотерпены (1,8-цинеол, α -пинен, камфора), фенольные дитерпены (карнозол, карнозиновая кислота), тритерпены (урсоловая и олеаноловая кислоты), а также фенольные кислоты (розмариновая и кофейная) и флавоноидные гликозиды (апигенин, лютеолин) [23]. Сводные данные о содержании химических компонентов в растениях рода *Salvia* обобщены и представлены в таблице.

Биологическая активность и фармакологический потенциал растений

Виды рода *Salvia* демонстрируют различную фармакологическую активность, вызванную совокупным влиянием главных активных компонентов. Терапевтический потенциал этой группы эфирно-масличных растений обусловлен уникальным комплексом дитерпеноидов, фенольных кислот и тритерпенов [16, 54]. Научный прорыв последних лет в фармакотерапии связан с пониманием того, как эти соединения взаимодействуют с конкретными молекулярными мишенями, открывая путь к созданию таргетных препаратов.

S. sclarea – культивируемое растение, в основном выращиваемое для экстракции ароматических соединений, таких как склареол, бициклический дитерпеноид. В промышленности сырье используется в качестве ароматизатора в косметике и парфюмерии, а также в виде ароматической добавки в пищевых продуктах. Помимо пищевой промышленности и парфюмерии, различные виды шалфея нашли свое применение и в современной медицинской практике. Имеются литературные данные о цитостатических, противовоспалительных, анальгетических, антиоксидантных, антибактериальных, антимуtagenных,

гипогликемических, нейропротекторных, гиполипидемических свойствах выделенных из растений экстрактов [19].

Так, экспериментальные исследования показали, что компоненты эфирного масла *S. sclarea* в комбинации с линалилацетатом (1:1) проявляют выраженную противогрибковую и антиафлатоксигенную активности в отношении плесени, разрушающей растительные лекарственные средства, загрязненные афлатоксином В1. Такая комбинация способствовала значительному снижению содержания в растительной клетке метилглиоксала, индуктора афлатоксина, что делает актуальным его применение для разработки устойчивых к афлатоксину сортов лекарственных растений. Интересно, что комбинация компонентов показала существенную защиту корневищ *Picrorhiza kurroa* от заражения плесенью [61].

Эфирное масло шалфея лекарственного защищает генетический аппарат белых мышей от повреждающего воздействия тетрахлорметана, проявляя модулирующую активность в отношении возможного генотоксического эффекта CCl_4 [62]. Противовоспалительная активность шалфея реализуется через снижение проницаемости стенок сосудов, а также благодаря гемостатическим и вяжущим свойствам, обеспечиваемым комплексом тритерпеновых (олеаноловой, урсоловой) и фенилпропаноидных (хлорогеновой) кислот [63]. Отдельно следует отметить регенеративный потенциал смоляных кислот (тритерпеновых и дитерпеновых), способствующих восстановлению клеток и обладающих выраженной антибактериальной и антипролиферативной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и опухолевых клеток [62, 64].

В исследовании [65] приведены сведения об антимикробной и антибиопленочной активности метанольных экстрактов средиземноморских растений (*Cistus creticus* L., *Cistus monspeliensis* L., *Origanum vulgare* L., *S. rosmarinus*, *S. sclarea* в отношении репрезентативных микроорганизмов ротовой полости. Антибиопленочную активность в отношении *Streptococcus mutans* Clarke определяли количественно с использованием теста на микротитровальном планшете. Все протестированные экстракты эффективно ингибировали скрининг облигатных анаэробных микроорганизмов и в концентрациях $\geq 0,3$ мг/мл обладали умеренной и высокой антибиопленочной активностью, сравнимой с действием хлоргексидина, против *S. mutans*. В частности, *Rosmarinus officinalis* (0,08–5,00 мг/мл) и *S. sclarea* (0,08–2,50 мг/мл) показали наибольшую антибактериальную активность, тогда как *Cistus* spp., *R. officinalis* и *S. sclarea* значительно ингибировали

БАВ, выделенные из растений рода Salvia

Biologically active substances isolated from plants of the genus Salvia

Название соединения	Содержание, %	Название растения	Ссылка
1	2	3	4
ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ			
Флавоноидные гликозиды			
Гликозиды лютеолина	До 42	<i>S. officinalis</i> , <i>S. rosmarinus</i> Spenn.	[11, 23, 24]
Гликозиды апигенина	До 27	<i>S. officinalis</i> , <i>S. rosmarinus</i>	[23, 24]
Флавоноиды (агликоны и гликозиды)			
Лютеолин-7-О-глюкозид	0,31–0,52	<i>S. sclarea</i> , <i>S. officinalis</i>	[25, 26]
Дигидрокверцетин	2,47	<i>S. sclarea</i>	[25]
Рутин	1,73–2,01	<i>S. sclarea</i>	[25, 27]
Кверцетин	1,73	<i>S. sclarea</i> , <i>S. officinalis</i>	[22, 25, 27]
Кемпферол	1,46–2,01	<i>S. officinalis</i> , <i>S. sclarea</i>	[22, 25]
Байкалин	Следы	<i>S. sclarea</i>	[25]
Фенолкарбоновые кислоты и их производные			
<i>Гидроксикоричные кислоты</i>			
Розмариновая кислота	1,46–1,97	<i>S. sclarea</i> , <i>S. rosmarinus</i>	[20, 22, 23, 25, 26]
Кофейная кислота	1,67–1,99	<i>S. sclarea</i> , <i>S. officinalis</i>	[25, 26]
Феруловая кислота	1,45–2,05	<i>S. sclarea</i> , <i>S. officinalis</i> , <i>S. mexicana</i> , <i>S. africana</i>	[21, 22, 25, 26]
Цикориевая кислота	0,46–0,67	<i>S. officinalis</i> , <i>S. mexicana</i> , <i>S. africana</i> , <i>S. sclarea</i>	[21, 25]

Продолжение таблицы

1	2	3	4
Хлорогеновая кислота	0,1–1,0	<i>S. officinalis</i> , <i>S. mexicana</i> , <i>S. africana</i> , <i>S. miltiorrhiza</i> Bunge	[21, 26]
Другие фенольные кислоты			
Галловая кислота	Следы	<i>S. sclarea</i>	[18, 25]
Депсиды			
Сальвианоловая кислота В	До 3–7	<i>S. miltiorrhiza</i>	[28]
Дубильные вещества			
Гидролизуемые танины			
Танин (общее содержание)	1,22–2,65	<i>S. officinalis</i> , <i>S. sclarea</i> , <i>S. fruticosa</i> Mill., <i>S. glutinosa</i> L., <i>S. nemorosa</i> L., <i>S. pratensis</i> L., <i>S. verticillata</i> L.	[27, 29, 30]
Кумарины			
Умбеллиферон	Следы	<i>Salvia</i> spp.	[31]
Кумарин	Следы	<i>S. miltiorrhiza</i> , <i>S. officinalis</i> , <i>S. mexicana</i> , <i>S. africana</i> , <i>S. sclarea</i>	[19, 21]
ТЕРПЕНОИДЫ			
Монотерпены и монотерпеноиды			
Монотерпены углеводороды			
α-Пинен	4,1–5,4	<i>S. officinalis</i> (ЭМ), <i>S. lavandulifolia</i> Vahl. (ЭМ)	[11, 22, 32–34]
β-Пинен	3,08–14,50	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[11, 15, 32]

Продолжение таблицы

1	2	3	4
Лимонен	1,0–2,3	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[15, 33]
Камфен	6,0–12,0	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[15, 33]
	1–5	<i>S. lavandulifolia</i> (ЭМ)	[34]
Сабинен	0,2–3,5	<i>S. officinalis</i> , <i>S. nemorosa</i> L., <i>S. sharifii</i>	[13, 33, 35]
α -Терпинен	До 0,4	<i>S. deserta</i> Schang., <i>S. verticillata</i> L. (ЭМ)	[36]
γ -Терпинен	0,4–4,0	<i>S. sharifii</i> , <i>S. deserta</i> , <i>S. verticillata</i> , <i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[13, 33, 36]
Монотерпеноиды (кислородсодержащие)			
1,8-Цинеол (Эвкалиптол)	20–50	<i>S. officinalis</i> (ЭМ), <i>S. lavandulifolia</i> (ЭМ)	[11, 34]
	3,6–20,0	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[15, 20, 32]
	2,40	<i>S. sclarea</i>	[27]
α -Туйон	1,17–32,3	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[15, 20, 33, 35, 37]
β -Туйон	13,7	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[14, 15, 20]
(+)-Изотуйон	6,6–7,4	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[33]
Ментол	До 1,6	<i>S. officinalis</i> (ЭМ), <i>S. sharifii</i> (ЭМ)	[11, 13]
Ментон	До 0,9 (в ЭМ)	<i>Salvia</i> spp.(ЭМ)	[13, 14]
Тимол	До 1,9 (в ЭМ)	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[13, 14]
Камфора	6,16–29,70	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[11, 15, 20, 32]
	9,88–20,10	<i>S. lavandulifolia</i> (ЭМ)	[34, 38]
Линалоол + линалилацетат	0,5–30,5	<i>S. sclarea</i> (наибольшее количество), <i>S. officinalis</i> (следы), <i>S. sharifii</i> (следы) (ЭМ)	[13, 39, 40]
Борнилацетат	1,3–14,2	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[15, 33]
	3–20	<i>S. lavandulifolia</i> (ЭМ)	[34]
	<1–5	<i>S. sclarea</i> (ЭМ)	[39]

1	2	3	4
Сесквитерпены и сесквитерпеноиды			
α-Гумулен	5,1–12,0	<i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[11, 20, 32, 38]
β-Кариофиллен	2–10	<i>S. officinalis</i> , <i>S. sclarea</i> (ЭМ), <i>S. sharifii</i> (следы)	[13, 20, 40, 41]
Виридифлорол	1,0–10,0	<i>S. officinalis</i> (ЭМ), <i>S. sclarea</i> (ЭМ)	[20, 33, 38, 40]
Спатуленол	До 8,0	<i>S. sharifii</i> (ЭМ)	[13]
Оксид кариофиллена	3,16–4,77	<i>S. sharifii</i> (ЭМ), <i>S. sclarea</i> (ЭМ), <i>S. officinalis</i> (ЭМ)	[13, 38, 40, 41]
Эпоксид гумулена	1,02	<i>Salvia</i> spp. (ЭМ)	[41]
Дитерпеноиды			
Абиетан	До 10	<i>S. prionitis</i> Hance., <i>S. deserta</i> , <i>S. atropatana</i> Bunge, <i>S. rhytidea</i> Benth.	[42–45]
Лабдан	До 10	<i>S. reuterana</i> Boiss., <i>S. tingitana</i> Etl.	[46–48]
Склареол	До 10,46	<i>S. sclarea</i> (ЭМ), <i>S. tingitana</i>	[47–50]
Карнозол, карнозиновая кислота	2–4	<i>S. officinalis</i> , <i>S. rosmarinus</i> L.	[20, 23, 51]
Маноол	0,3–4,5	<i>S. officinalis</i> (ЭМ), <i>S. tingitana</i>	[20, 40, 47, 52]
Нафтохиноны			
Таншинон ПА	0,1–0,5	<i>S. miltiorrhiza</i>	[53]
Дитерпены (клероданового типа)			
Сальвиартин	Следы	<i>Salvia</i> spp.	[54]

1	2	3	4
Тритерпены и тритерпеноиды			
Урсоловая кислота	0,5–3,0	<i>S. officinalis</i> , <i>S. triloba</i> L. f., <i>S. rosmarinus</i>	[51, 54–57]
Олеаноловая кислота	0,1–1,5	<i>S. officinalis</i> , <i>S. rosmarinus</i> , <i>S. multicaulis</i> Vahl.	[54–57]
Бетулин	Следы	<i>Salvia</i> spp.	[31, 54, 57]
ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДЫ			
Арабино-(4-О-метил-глюкуро- но)ксиан	До 3	<i>S. officinalis</i>	[58]
СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ (АЛИФАТИЧЕСКИЕ)			
Изоамилизовалерат (изопенти- лизовалерат)	До 5 (в ЭМ)	<i>S. sharifii</i> (ЭМ)	[13]
Гексилизовалерат	До 5 (в ЭМ)	<i>S. sharifii</i> (ЭМ)	[13]
АЛКАЛОИДЫ			
Сальвиарин	Следы	<i>S. splendens</i> Sellow ex Nees	[54]
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ			
Линолевая кислота	До 20–30	<i>S. hispanica</i> L. (ЭМ семян)	[59, 60]
α -Линоленовая кислота	До 60–65	<i>S. hispanica</i> L. (ЭМ семян)	[59, 60]

Примечение. ЭМ – содержание в эфирном масле.

ли образование биопленки *S. mutans* при концентрации 0,60, 1,25 и 2,50 мг/мл соответственно. В свете растущей резистентности к современным антибактериальным препаратам использование протестированных растительных экстрактов может служить эффективной альтернативой лечению инфекций ротовой полости [65].

Проводились экспериментальные исследования, направленные на изучение активности против бактериальных и грибковых патогенов 9 коммерческих образцов эфирных масел, полученных из ромашки романской (*Anthemis nobilis* L.), звездчатого аниса (*Illicium verum* Hook. fil.), лаванды (*Lavandula angustifolia* Mill.), лисеи (*Litsea cubeba* (Lour.) Pers.), базилика (*Ocimum basilicum*

L.), душицы (*Origanum vulgare* L.), розмарина (*Rosmarinus officinalis* L.), шалфея мускатного (*S. sclarea*.) и тимьяна (*Thymus vulgaris* L.); в частности, проанализированы их эффекты в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *St. pseudointermedius*, *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Trichosporon* sp. Эфирные масла *O. vulgare* и *S. sclarea* показали выраженную антибактериальную активность практически ко всем выбранным для исследования штаммам. Такие экспериментальные результаты позволяют предположить, что некоторые эфирные масла лекарственных растений могут быть включены в лечение в качестве альтернативного терапевтического варианта

при бактериальном отите, осложненном паразитическими грибами, в сочетании с обычными лекарственными средствами [66].

В литературе приводятся данные о том, что *S. officinalis* оказывает антимутагенное действие. Антимутагенный потенциал шалфея в форме чайного настоя проанализирован А. Patenkovic с помощью теста соматической мутации и рекомбинации на *Drosophila melanogaster*. В качестве мутагена использовали метилметансульфонат, который являлся положительным контролем. Проанализированный настой показал явный антимутагенный эффект, уменьшая частоту мутаций, индуцируемых введением метилметансульфоната. Ингибирующий эффект шалфея наблюдается и подтверждается при использовании мутагена до или после лечения. Проявление антиоксидантной активности и подавление метаболической активации может быть механизмом, посредством которого шалфей или некоторые его компоненты действуют как десмутаген [67].

Метанольный экстракт из *S. officinalis* в дозе от 50 до 800 мкг/мл подавлял пролиферацию клеток В-клеточной неходжкинской лимфомы и лейкоцитарной моноцитарной лимфомы человека, острого миелоцитарного лейкоза более чем на 80 % по сравнению с химиотерапевтическим противоопухолевым препаратом паклитакселом (токсолом), но не эндотелия пупочной вены человека, что подтверждает селективную по отношению к опухолям цитотоксичность; возможно, ингибирование осуществляется через апоптоз-зависимый путь [64].

Установлено, что основными соединениями, обуславливающими цитотоксическую, антимутагенную и противоопухолевую активность у различных представителей рода *Salvia* являются абиетановые и лабдановые дитерпеноиды [42–46, 48].

В экспериментальном исследовании G. Oboh и T. Henle продемонстрировано дозозависимое ингибирование базального и индуцированного прооксидантами перекисного окисления липидов водным экстрактом *S. officinalis* в гомогенатах мозга и печени крыс *in vitro*. Установлена более высокая эффективность экстракта в подавлении продукции малонового диальдегида в ткани головного мозга по сравнению с печенью. Содержание фенольных соединений и аскорбиновой кислоты, а также Fe(II)-хелатирующая и восстанавливающая способность экстракта коррелируют с его протекторными свойствами. Полученные данные свидетельствуют о потенциале терапевтического использования экстракта *S. officinalis* в качестве средства коррекции патологий, ассоциированных с окислительным стрессом [68].

Цитотоксическое действие этанольных и ацетоновых экстрактов листьев *S. officinalis* L. и корней *S. miltiorrhiza* в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 изучалось в сравнении с нормальными гепатоцитами (WRL-68) человека [69]. Установлено, что указанные экстракты дозо- и времязависимо подавляли пролиферацию клеток HepG2 (в концентрации <150 мкг/мл), проявляя селективную цитотоксичность. Антипролиферативный эффект, более выраженный в опухолевых клетках, подтверждался снижением уровня АТФ, увеличением экспорта лактатдегидрогеназы и морфологическими изменениями, а этанольный экстракт листьев *S. miltiorrhiza* индуцировал их апоптоз. Полученные данные свидетельствуют о перспективности изученных экстрактов для применения в адъювантной терапии рака печени [69].

Дитерпеноиды шалфея, в частности карнозиновая кислота, проявляют цитотоксические эффекты в отношении различных линий раковых клеток. Карнозиновая кислота, индуцирует апоптоз в клетках рака толстой кишки через активацию каспаз и повышение уровня проапоптотического белка Bax [70], обладает цитотоксической активностью в отношении ряда линий опухолевых клеток, в том числе глиобластомы человека [71]. Тритерпеноид урсоловая кислота в свою очередь вызывает остановку клеточного цикла в G1-фазе в клетках карциномы предстательной железы, что связано с подавлением экспрессии циклинов [72].

Убедительные данные получены при изучении нейропротективного действия активных компонентов, содержащихся в *S. officinalis*. Ключевой механизм их действия основан на наличии в составе карнозиновой кислоты – активатора фактора транскрипции Nrf2, являющегося главным регулятором клеточного антиоксидантного ответа. Исследования на моделях *in vitro* показали, что карнозиновая кислота ковалентно связывается с цистеиновыми остатками белка Keap1 (ингибитора Nrf2), приводя к транслокации Nrf2 в ядро и усилению экспрессии генов ферментов 2 фазы детоксикации и антиоксидантных ферментов. Этот же механизм был подтвержден *in vivo*: экстракт, выделенный из *S. officinalis*, снижал содержание маркеров окислительного стресса в мозге крыс и улучшал когнитивные функции в тестах на память [73]. Доказана способность карнозиновой кислоты и карнозола ингибировать агрегацию β -амилоида – ключевого патологического белка при болезни Альцгеймера [74]; обнаружено, что эти соединения стимулируют аутофагию – процесс «очистки» клетки от поврежденных белков и органелл [75]. Рандомизи-

рованное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало, что прием экстракта *S. officinalis* в течение четырех месяцев приводил к значительному улучшению когнитивных показателей у пациентов с легкой и умеренной формой болезни Альцгеймера по сравнению с группой плацебо [76]. Эти данные находят подтверждение в современном систематическом обзоре, в котором обобщены клинические исследования, свидетельствующие о положительном влиянии гидроалкогольных экстрактов и эфирных масел *S. officinalis* и *S. lavandulifolia* на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, а также у здоровых людей [77].

Имеются сведения об антистрессорной активности эфирного масла *S. sclarea*. Экспериментально установлено, что при назначении крысам эфирных масел, выделенных из *S. sclarea*, *A. nobilis*, *L. angustifolia* и *R. officinalis*, наибольшую антистрессорную активность проявило эфирное масло, выделенное из шалфея мускатного, при этом эффект от его применения был значительно выше, чем у синтетического препарата флуоксетин. Механизм антистрессорного действия эфирного масла *S. sclarea*, вероятнее всего, связан с влиянием на дофаминергическую систему, что обосновывает потенциал использования масла в качестве средства поддерживающей терапии при совместном применении с антидепрессантами и анксиолитиками [78]. Установлено ингибирующее влияние на ЦНС эфирного масла из *S. sclarea* и *S. desoleana*, эффект от применения которого в больших дозах сопоставим с действием диазепама [79].

Самым распространенным микрометаболитом, содержащимся в эфирных маслах и экстрактах шалфея, является дитерпен манол. Н.Д. Nicoletta et al. оценили цитотоксический, генотоксический и антигенотоксический потенциал манолола в фибробластах легких китайского хомячка (V79) и клетках гепатомы человека (HepG2). Результаты исследования показали значительное увеличение частоты микроядер в культурах обеих клеточных линий, обработанных наиболее высокой протестированной концентрацией, демонстрируя генотоксический эффект. С другой стороны, манол оказывал протекторный эффект против повреждения хромосом, вызванного метилметансульфонатом в клетках HepG2, но не в клетках V79. Полученные данные указывают, что некоторые метаболиты манолола могут быть ответственны за антигенотоксический эффект, наблюдаемый в клетках HepG2 [52, 80]. Этиопинон, выделенный из волосистых корней *S. sclarea*, обладает антипролиферативной и апоптотической активностью в отношении различных

линий опухолей, особенно меланомы A3753, наиболее агрессивной формы рака кожи, прогрессирующие стадии которой устойчивы к обычным терапевтическим воздействиям [81].

Также в экспериментальных исследованиях определены антипролиферативные и проапоптотические свойства водных экстрактов *S. fruticosa* и *S. officinalis* и их основного фенольного соединения – розмариновой кислоты. Эффекты были оценены на двух клеточных линиях, выделенных из клеток рака толстой кишки человека (HCT15 и CO115). Показано, что водные экстракты шалфея кустарникового, шалфея лекарственного и розмариновая кислота вызывают апоптоз в обеих клеточных линиях, тогда как пролиферация ингибировалась экстрактами двух видов шалфея только в клетках HCT15. Все тестируемые объекты ингибировали фосфорилирование в клетках HCT15, но не в клетках CO115. Проявленная активность водных экстрактов шалфея в отношении развития колоректального рака, по-видимому, связана, по крайней мере частично, с ингибированием сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы [82, 83].

Выраженные хемопреентивные свойства у водного экстракта шалфея лекарственного, защищающие ДНК от повреждающего воздействия активных форм кислорода и стимулирующие процессы репарации, обусловлены входящим в его состав лютеолин-7-О-глюкозида. Повреждение ДНК, вызванное прооксидантами и алкилирующими агентами, способствует канцерогенезу, что может привести к мутациям, если репликация происходит без надлежащего восстановления. Однако некоторые алкилирующие агенты используются в терапии рака из-за их способности вызывать повреждение ДНК и, следовательно, апоптоз опухолевых клеток [84]. В свете растущей антибиотикорезистентности существенно возрос интерес к эфирным маслам шалфея. Показана их высокая эффективность против биопленок метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* [85]. Важным аспектом является синергизм: комбинация эфирного масла *S. officinalis* с классическими антибиотиками (цефтриаксоном и цiproфлоксацином) значительно снижала их минимальные ингибирующие концентрации, преодолевая механизмы резистентности микроорганизмов [86]. β -Урсоловая кислота, выделенная из *S. officinalis*, *in vitro* эффективно ингибировала сериновые протеазы (трипсин, тромбин, урокиназа), урокиназу и цистеинпротеазу катепсин В в микромолярных концентрациях, а *in vivo* в дозе 50 мг/кг подавляла колонизацию легких мышей клетками меланомы B16 [63].

Водный экстракт из *S. officinalis* не показал антимикробной активности в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в отличие от водных экстрактов, полученных из сырья *Hypericum perforatum* L. и *Achillea millefolium* L., однако отличался достаточно высоким показателем антиоксидантной активности [87]. Имеются литературные сведения о применении водных настоев *Salvia* в качестве противовоспалительного и бактериостатического средства в виде полосканий и примочек при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и горла (стоматиты, гингивиты, пародонтоз, ангина). Они мягко воздействуют на слизистую оболочку полости рта за счет большого количества фитонцидов в своем составе [88]. Также показано, что прием эфирного масла шалфея в комплексе с ультрафиолетовым облучением оказывает терапевтическое воздействие при генерализованных катаральных гингивитах [89].

В экспериментальном исследовании воздействия компонентов настоя из шалфея лекарственного на фибробласты десны человека (HGF-1) показано, что оно проявлялось в виде снижения более чем на 50 % высвобождения провоспалительных интерлейкинов IL-6 и IL-8, стимулированного форбол-12-миристан-13-ацетатом; эффект авторы приписывают входящим в состав растения ароматическим соединениям, таким как 1,8-цинеол, борнеол, камфора и туйон [88].

М. Kostić et al. изучили влияние этанольного экстракта *S. sclarea* на липополисахарид-индуцированный периодонтит у крыс и его антиоксидантную активность в двух модельных бесклеточных системах. Назначение экстракта *S. sclarea* одновременно с липополисахаридом значительно подавляло процесс воспаления, уменьшая уровни IL-1 β , IL-6 и TNF- α , поражение десневой ткани и сохраняя костную альвеолярную резорбцию. Введение экстракта тремя днями ранее не оказало существенного профилактического эффекта. Экстракт показал сильные антиоксидантные свойства в обеих тест-системах. Полученные данные позволяют предположить терапевтическую эффективность при заболеваниях пародонта. Учитывая, что пародонтит сопровождается гиперпродукцией активных форм кислорода, его выраженная антиоксидантная активность может усиливать противовоспалительные свойства экстракта [90]. Полоскание водными экстрактами листьев шалфея мускатного эффективно при лечении мукозитов, возникающих вследствие использования лучевой терапии опухолей [91].

S. miltiorrhiza входит в число растений, наиболее часто используемых в клинических исследованиях при псориазе, а ее активные компоненты

проявляют противовоспалительную и антипролиферативную активность [92]. В клиническом исследовании показана эффективность мази с экстрактом *S. officinalis* в качестве адъювантной терапии при легком бляшечном псориазе [93]. Экстракты листьев шалфея препятствовали развитию эритемы под воздействием ультрафиолетового облучения [94].

Заключение

Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать ряд обоснованных выводов о высоком фармакологическом потенциале растений рода *Salvia*, напрямую зависящем от уникального комплекса их биологически активных веществ. Фармакологическая ценность растений рода *Salvia* определяется богатым и разнообразным химическим составом, представленным несколькими ключевыми классами вторичных метаболитов. Среди них ведущую роль играют терпеноиды (α - и β -туйон, 1,8-цинеол, карнозиновая и урсоловая кислоты), фенольные соединения (розмариновая, кофейная кислоты, флавоноиды) и уникальные дитерпены (склареол). Состав и количественное соотношение этих компонентов значительно варьируют в зависимости от вида растения и региона произрастания, что определяет специфику биологического действия каждого конкретного вида.

Систематизация экспериментальных данных *in vitro* и *in vivo* подтверждает широкий спектр биологической активности экстрактов и эфирных масел из растений данного рода: они обладают выраженными антиоксидантными, противовоспалительными, антимикробными, нейропротекторными и цитотоксическими свойствами. Ключевым научным достижением последних лет стала расшифровка молекулярных путей, опосредующих эти эффекты. В их числе – активация клеточных антиоксидантных систем через прямое воздействие таких дитерпеноидов, как карнозиновая кислота, на фактор транскрипции Nrf2, ингибирование ключевых провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α , модуляция важных внутриклеточных сигнальных путей (в частности, пути митоген-активируемых протеинкиназ). Данные свойства экстрактов обеспечивают их противовоспалительный потенциал, актуальный для коррекции различных патологических состояний.

Клинически значимый противоопухолевый эффект производных растений рода *Salvia* реализуется за счет индукции апоптоза и остановки клеточного цикла в опухолевых клетках. Цитотоксические дитерпеноиды (карнозиновая кисло-

та, абиетан, лабдан) и тритерпеноиды (урсоловая кислота) запускают апоптоз через активацию каспаз и проапоптотических белков (Bax), а также вызывают остановку цикла, подавляя экспрессию циклинов. Важным направлением является ингибирование патогенной агрегации белков; компоненты шалфея (карнозол, карнозиновая кислота) способны подавлять агрегацию β -амилоида, что определяет их перспективность для разработки патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний.

Противомикробный эффект препаратов, полученных из видов *Salvia*, обусловлен поливалентным механизмом их действия – не только прямым бактериостатическим или бактерицидным, но и через ингибирование факторов патогенности, в частности, процесса образования микробных биопленок, что снижает устойчивость инфекции к терапии. Усиление антимикробного эффекта достигается путем синергии с традиционными антибиотиками, позволяющей снижать их минимальную подавляющую концентрацию и преодолевать лекарственную резистентность некоторых возбудителей, например метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Кроме того, антистрессорная и седативная активность эфирного масла *S. sclarea* связана с модуляцией нейротрансмиттерных систем головного мозга, таких как дофаминергическая и ГАМК-ергическая.

Таким образом, современные исследования не только подтверждают целесообразность традиционного эмпирического использования растений рода *Salvia*, но и предоставляют глубокое, основанное на молекулярном анализе обоснование их эффективности. Для полной реализации этого потенциала и разработки стандартизированных, безопасных и таргетных фитопрепаратов необходимы дальнейшие исследования, сфокусированные на стандартизации сырья, проведении масштабных рандомизированных клинических испытаний и углубленном изучении фармакокинетики и синергизма индивидуальных активных соединений.

Список литературы/References

1. Janda K., Wojtkowska K., Jakubczyk K., Antoniewicz J., Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnate* in neuropsychiatric disorders. A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(12):3894. doi: 10.3390/nut12123894
2. Шур Ю.В., Шур В.Ю., Самотруева М.А. Некоторые механизмы иммуномодулирующего и адаптогенного действия фитопрепаратов. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2019;17(4):19–29. doi: 10.17816/RCF17419-29

Shur Yu.V., Shur V.Yu., Samotruева M.A. Some mechanisms of immunotropic and adaptogenic action of herbal preparations. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):19–29. [In Russian]. doi: 10.17816/RCF17419-29

3. Сальникова Н.А., Цибилова А.А., Шур Ю.В. Перспективы применения растений рода *Elaeagnus* в фармацевтической и пищевой промышленности. *Бюл. науки и практи.* 2018;4(12):134–147. doi: 10.5281/zenodo.2255667

Sal'nikova N.A., Tsiyibizova A.A., Shur Ju.V. Prospects for the use of plants of the genus *Elaeagnus* in the pharmaceutical and food industries. *Byulleten' nauki i praktiki = Bulletin of Science and Practice*. 2018;4(12):134–147. [In Russian]. doi: 10.5281/zenodo.2255667

4. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганопольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2017;15(2):56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63

Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolsky V.P., Yatmanov A.N., Shabanov P.D. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63. [In Russian]. doi: 10.17816/RCF15256-63

5. Askari S.F., Avan R., Tayarani-Najaran Z., Sahebkar A., Eghbali S. Iranian *Salvia* species: A phytochemical and pharmacological update. *Phytochemistry*. 2021;183:1–24. doi: 10.1016/j.phytochem.2020.112619

6. Омариева Л.В., Юнусова Ф.М. Экстракция эфирного масла шалфея и его фитохимический анализ. *Вестн. ДГУ. Сер. 1. Естеств. науки*. 2014;(1):184–188.

Omarieva L.V., Yunusova F.M. Extraction of sage essential oil and its phytochemical analysis. *Vestnik Dagestanskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 1. Estestvennye nauki = Bulletin of Dagestan State University. Series 1. Natural Sciences*. 2014;(1):184–188. [In Russian].

7. Полухина Т.С. Сравнительное изучение динамики накопления суммы дубильных веществ в сырье *Salvia officinalis* L. и *Salvia stepposa* L. *Мед.-фармац. ж. «Пулс»*. 2020;22(8):38–42. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-8-38-42

Polukhina T.S. Comparative study of the dynamics of accumulation of tannins in the raw materials of *Salvia officinalis* L. and *Salvia stepposa* L. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal Pul's = Medical and Pharmaceutical Journal Pulse*. 2020;22(8):38–42. [In Russian]. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-8-38-42

8. Попова О.И., Никитина А.С., Азрякова Е.А. Количественное определение суммы флавоноидов в траве шалфея мучнистого (*Salvia farinacea*

- Benth.). *Фармац. и фармакол.* 2016;4(1):55–65. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-1(14)-55-65
- Popova O.I., Nikitina A.S., Azrjakova E.A. Quantitative determination of the amount of flavonoids in the herb of common sage (*Salvia farinacea* Benth.). *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology*. 2016;4(1):55–65. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2016-4-1(14)-55-65
9. Ткачева Е.Н. Пряно-ароматические растения семейства яснотковые как источник полифенолов. *Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования*. 2017;(3):115–117.
- Tkachjova E.N. Spicy-aromatic plants of the Lamiaceae family as a source of polyphenols. *Novye i netraditsionnye rasteniya i perspektivy ikh ispol'zovanija = New and Unconventional Plants and Prospects for their Use*. 2017;(3):115–117. [In Russian].
10. Srivedavyasasri R., White M.B., Kustova T.S., Gemejiyeva N.G., Cantrell C.L., Ross S.A. New tetranorlabdanolic acid from aerial parts of *Salvia aethiopis*. *Nat. Prod. Res.* 2018;32(1):14–17. doi: 10.1080/14786419.2017.1324961
11. Гребенникова О.А., Палий А.Е., Работягов В.Д. Биологически активные вещества *Salvia officinalis* L. *Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада*. 2014;(111):39–46.
- Grebennikova O.A., Paliy A.E., Rabotyagov V.D. Biologically active substances of *Salvia officinalis* L. *Byulleten' Gosudarstvennogo Nikitskogo botanicheskogo sada = Bulletin of the State Nikitsky Botanical Garden*. 2014;(111):39–46. [In Russian].
12. Stojanović D., Marčetić M., Ušjak D., Milenković M. Composition and antimicrobial activity of essential oils of *Salvia fruticosa* and *Salvia ringens* (Lamiaceae). *Vojnosanitetski Pregled*. 2022;79(1):62–68. doi: 10.2298/VSP200508083S
13. Aghaee Z., Alizadeh A., Honarvar M., Babadaei Samani R. Phytochemical screening and antimicrobial activity of *Salvia sharifii* Rech. & Esfand from Iran. *Nat. Prod. Res.* 2022;36(10):2585–2590. doi: 10.1080/14786419.2021.1906241
14. Amr S., Dordevic S. The investigation of the sage (*Salvia officinalis* L.) originating of Jordan. *Facta Univ.* 2000;1(5):103–108.
15. Tundis R., Leporini M., Bonesi M., Rovito S., Passalacqua N.G. *Salvia officinalis* L. from Italy: A comparative chemical and biological study of its essential oil in the mediterranean context international journal of plant science and ecology. *Molecules*. 2020;25:1–16 doi: 10.3390/molecules25245826
16. Айтбеков Р.Н., Мурзахметова М.К., Жаманбаева Г.Т., Жусупова А.И. Фармакологические свойства *Salvia officinalis* и его компонентов. *Фармация Казахстана*. 2023;(5):390–400. doi: 10.53511/pharmkaz.2023.26.73.051
- Ajtbekov R.N., Murzakhmetova M.K., Zhamanbaeva G.T., Zhusupova A.I. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Farmatsiya Kazakhstana = Pharmacy of Kazakhstan*. 2023;(5):390–400. [In Russian]. doi: 10.53511/pharmkaz.2023.26.73.051
17. Корчунов Н.С., Сальникова Д.А., Шур Ю.В. Динамика накопления гидроксикоричных кислот в траве *Salvia sclarea* в зависимости от фенологических фаз развития. Неделя науки: сб. тр. конф., Ставрополь, 27–29 ноября 2019 г. Ставрополь, 2019. С. 646–647.
- Korchunov N.S., Sal'nikova D.A., Shur Yu. V. Dynamics of hydroxycinnamic acid accumulation in *Salvia sclarea* grass depending on the phenological phases of development. Science Week: coll. thes. rep. Stavropol, November 27–29, 2019. Stavropol, 2019. P. 646–647. [In Russian].
18. Губанова Е.А., Попова О.И. Качественный анализ фенольных соединений надземной части шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.). *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*. 2010;(3):42–44.
- Gubanova E.A., Popova O.I. Qualitative analysis of phenolic compounds of the aboveground part of *Salvia sclarea* L. *Voprosy biologii, meditsiny i farmatsevticheskoy khimii = Questions of Biology, Medicine and Pharmaceutical Chemistry*. 2010;(3):42–44. [In Russian]
19. Poullos E., Giaginis C., Vasios G.K. Current advances on the extraction and identification of bioactive components of sage (*Salvia* spp.). *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2019;20(10):845–857. doi: 10.2174/1389201020666190722130440
20. Ben Farhat M., Jordán M.J., Chaouech-Hamada R., Landoulsi A., Sotomayor J.A. Variations in essential oil, phenolic compounds, and antioxidant activity of tunisian cultivated *Salvia officinalis* L. *J. Agric. Food Chem.* 2009;57(21):10349–10356. doi: 10.1021/jf901877x
21. Afonso A.F., Pereira O.R., Fernandes A., Calhella R.C., Silva A.M.S., Ferreira I.C.F.R., Cardoso S.M. Phytochemical composition and bioactive effects of *Salvia africana*, *Salvia officinalis* 'Icterina' and *Salvia mexicana* aqueous extracts. *Molecules*. 2019;24(23):4327. doi: 10.3390/molecules24234327
22. Francik S., Francik R., Sadowska U., Bystrowska B., Zawislak A., Knapczyk A., Nzeyimana A. Identification of phenolic compounds and determination of antioxidant activity in extracts and infusions of *Salvia* leaves. *Materials (Basel)*. 2020;13(24):5811. doi: 10.3390/ma13245811
23. Flamini G., Najar B., Leonardi M., Ambryszevska K.E., Cioni P.L., Parri F., Melai B., Pistelli L. Essential oil composition of *Salvia rosmarinus* Spenn. wild samples collected from six sites and different seasonal periods in Elba Island (Tuscan Archipelago, Italy). *Nat. Prod. Res.* 2020;36(7):1919–1925. doi: 10.1080/14786419.2020.1824229
24. Халилова Р.С., Кароматов И.Д., Противоопухолевые свойства шалфея лекарственного. *Биол. и интегратив. мед.* 2018;(11):286–296

Khalilova R.S., Karomatov I.D. Anti-tumor properties of *Salvia officinalis*. *Biologiya i integrativnaya meditsina = Biology and Integrative Medicine*. 2018;(11):286–296. [In Russian]

25. Quradha M.M., Duru M.E., Kucukaydin S., Tamfu A.N., Iqbal M., Bibi H., Khan R., Ceylan O. Comparative assessment of phenolic composition profile and biological activities of green extract and conventional extracts of *Salvia sclarea*. *Sci. Rep.* 2024;14:1885. doi: 10.1038/s41598-024-51661-z

26. Gozet T., Alkhidhri A. UHPLC-DAD method development and validation for simultaneous quantification of 7 phenolic compounds in dietary supplements of sage capsules. *J. Res. Pharm.* 2025;29(4):1732–1745. doi: 10.12991/jrespharm.1734720

27. Torunoglu E.I., Aytar E.C., Durmaz A. Molecular docking analysis of *Salvia sclarea* flower extracts evaluated for protein target affinity based on different extraction methods. *Food Sci. Nutr.* 2024;12(11):8990–9006. doi: 10.1002/fsn3.4467

28. Guo S.-S., Wang Z.-G. Salvianolic acid B from *Salvia miltiorrhiza* Bunge: A potential antitumor agent. *Front. Pharmacol.* 2022;13:1042745. doi: 10.3389/fphar.2022.1042745

29. Yu M., Gouvinhas I., Rocha J., Barros A. Phytochemical and antioxidant analysis of medicinal and food plants towards bioactive food and pharmaceutical resources. *Sci. Rep.* 2021;11(1):10041. doi: 10.1038/s41598-021-89437-4

30. Politeo O., Bektašević M., Carev I., Jurin M., Roje M. Comparative antioxidant, anti-acetylcholinesterase and anti- α -glucosidase activities of mediterranean *Salvia* species. *Plants (Basel)*. 2022;11(5):625. doi: 10.3390/plants11050625

31. Zhumaliyeva G., Zhussupova A., Zhusupova G.E., Błońska-Sikora E., Cerreto A., Omirbekova N., Zhunusbayeva Z., Gemejiyeva N., Ramazanova M., Wrzosek M., Ross S.A. Natural compounds of *Salvia* L. genus and molecular mechanism of their biological activity. *Biomedicines*. 2023;11(12):3151. doi: 10.3390/biomedicines11123151

32. Santos-Gomes P.C., Fernandes-Ferreira M. Essential oil produced by in vitro shoots of sage (*Salvia officinalis* L.). *J. Agric. Food Chem.* 2003;51(8):2260–2266. doi: 10.1021/jf020945v

33. Байкова Е.В., Королюк Е.А., Ткачев А.В. Компонентный состав эфирных масел некоторых видов рода *Salvia* L., выращенных в условиях Новосибирска (Россия). *Химия растит. сырья*. 2002;(1):37–42

Bajkova E.V., Korolyuk E.A., Tkachev A.V. The component composition of essential oils of some species of the genus *Salvia* L. grown in Novosibirsk (Russia). *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2002;(1):37–42. [In Russian]

34. Porres-Martínez M., González-Burgos E., Carretero M.E., Gómez-Serranillos M.P. Major selected monoterpenes α -pinene and 1,8-cineole found in *Salvia*

lavandulifolia (Spanish sage) essential oil as regulators of cellular redox balance. *Pharm. Biol.* 2015;(6):921–929. doi: 10.3109/13880209.2014.950672

35. Said-Al Ahl H.A.H., Hussein M.S., Gendy A.S.H., Tkachenko K.G. Quality of sage (*Salvia officinalis* L.) essential oil grown in Egypt. *Int. J. Plant Sci. Ecol.* 2015;1(4):119–123

36. Королюк Е.А., Кениг В., Ткачева А.В. Состав эфирного масла двух видов рода шалфей (*Salvia deserta* Schang. и *Salvia verticillata* L.) из Алтайского края. *Химия растит. сырья*. 2002;(1):43–48.

Korolyuk E.A., Kyonig V., Tkacheva A.V. The composition of the essential oil of two species of the genus sage (*Salvia deserta* Schang. and *Salvia verticillata* L.) from Altai Krai. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2002;(1):43–48. [In Russian]

37. Saidi I., Guesmi F., Amari R., Ncib S., Hfaiedh N. Scanning electron microscopy analysis, fourier transform infrared spectrum structure profile characterisation, and *in vitro* biological effect of *Salvia officinalis* L. phytochemicals. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2021;22:1–20. doi: 10.2174/1389201021666201029152707

38. Cutillas A.B., Carrasco A., Martinez-Gutierrez R., Tomas V., Tudela J. *Salvia officinalis* L. essential oils from Spain: determination of composition, antioxidant capacity, antienzymatic, and antimicrobial bioactivities. *Chem. Biodivers.* 2017;14(8):e1700102. doi: 10.1002/cbdv.201700102

39. Acimovic M.G., Loncar B.Lj., Jeliazkov V.D., Pezo L.L., Ljubic J.P., Miljkovic A.R., Vujisic L.V. Comparison of volatile compounds from clary sage (*Salvia sclarea* L.) verticillasters essential oil and hydrolate. *J. Essent. Oil-Bear. Plants*. 2022;25(3):555–570. doi: 10.1080/0972060X.2022.2108723

40. Kuźma Ł., Kalembe D., Różalski M., Różalska B., Więckowska-Szakiel M., Krajewska U., Wysokińska H. Chemical composition and biological activities of essential oil from *Salvia sclarea* plants regenerated *in vitro*. *Molecules*. 2009;14(4):1438–1447. doi: 10.3390/molecules14041438

41. Madeddu S., Marongiu A., Sanna G., Zannella C., Falconieri D., Porcedda S., Manzin A., Piras A. Bovine viral diarrhea virus (BVDV): a preliminary study on antiviral properties of some aromatic and medicinal plants. *Pathogens*. 2021;10(4):403. doi: 10.3390/pathogens10040403

42. Jiang X.J., Li X.M., Wang L.X., Wen S.Z., Wei G.Z., Yang K., Wang F. Novel abietane diterpenoids from *Salvia prionitis*. *J. Asian. Nat. Prod. Res.* 2020;22(10):989–994. doi: 10.1080/10286020.2019.1666827

43. Zheng X., Kadir A., Zheng G., Jin P., Qin D., Maiwulanjiang M., Aisa H.A., Yao G. Antiproliferative abietane quinone diterpenoids from the roots of *Salvia deserta*. *Bioorg. Chem.* 2020;104:104261. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104261

44. Shakeri A., Farahmand S.S., Tayarani-Najaran Z., Emami S.A., Kúsz N., Hohmann J., Boozari M., Tavallaie F.Z., Asili J. 4,5-Seco-5,10-friedo-abietane-type diterpenoids with anticancer activity from *Salvia atropatana* Bunge. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2021;394(2):241–248. doi: 10.1007/s00210-020-01967-2
45. Eghtesadi F., Farimani M.M., Hazeri N., Valizadeh J. Abietane and nor-abietane diterpenoids from the roots of *Salvia rhytidea*. *SpringerPlus.* 2016;5:1068. doi:10.1186/s40064-016-2652-0
46. Moridi Farimani M., Miran M., Nejad Ebrahimi S. New diterpenoids from the aerial parts of *Salvia reuterana*. *Iran J. Pharm. Res.* 2019;18(1):406–411.
47. Iobbi V., Brun P., Bernabé G., Dougué Kent-sop R.A., Donadio G., Ruffoni B., Fossa P., Bisio A., de Tommasi N. Labdane diterpenoids from *Salvia tingitana* Etl. synergize with clindamycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules.* 2021;26(21):6681. doi: 10.3390/molecules26216681
48. Shakeel-u-Rehman, Rah B., Lone S.H., Rasool R.U., Farooq S., Nayak D., Chikan N.A., Chakraborty S., Behl A., Mondhe D.M., Goswami A., Bhat K.A. Design and synthesis of antitumor heck-coupled sclareol analogues: modulation of BH3 family members by SS-12 in autophagy and apoptotic cell death. *J. Med. Chem.* 2015;58(8):3432–3444. doi: 10.1021/jm501942m
49. Wong J., Chiang Y.F., Shih Y.H., Chiu C.H., Chen H.Y., Shieh T.M., Wang K.L., Huang T.C., Hong Y.H., Hsia S.M. *Salvia sclarea* L. essential oil extract and its antioxidative phytochemical sclareol inhibit oxytocin-induced uterine hypercontraction dysmenorrhea model by inhibiting the Ca (2+)-MLCK-MLC20 signaling cascade: an *ex vivo* and *in vivo* study. *Antioxidants.* 2020;9(10):991. doi: 10.3390/antiox9100991
50. Xiang Z., Chen Y., Xiao Q., Yu X., Yu X., Hu Z., Wang C. GC-MS/MS method for determination and pharmacokinetics of sclareol in rat plasma after intravenous administration. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2021;1173:122703. doi:10.1016/j.jchromb.2021.122703
51. Lu Y., Foo L.Y. Antioxidant activities of polyphenols from sage (*Salvia officinalis*). *Food Chem.* 2001;75(2):197–202. doi: 10.1016/S0308-8146(01)00198-4.
52. Nicoletta H.D., de Oliveira P.F., Munari C.C., Costa G.F., Moreira M.R., Veneziani R.C., Tavares D.C. Differential effect of manool-a diterpene from *Salvia officinalis*, on genotoxicity induced by methyl methanesulfonate in V79 and HepG2 cells. *Food. Chem. Toxicol.* 2014;72:8–12. doi: 10.1016/j.fct.2014.06.025
53. Zhao G.X., Li X.Q., Zhao M., Liu M. Determination of 4 fat-soluble components in *Salvia miltiorrhiza* by UPLC-MS/MS. *Chem. Eng. Trans.* 2016;55:67–72. doi: 10.3303/CET1655012.
54. Wu Y.B., Ni Z.Y., Shi Q.W., Dong M., Kiyota H., Gu Y.C., Cong B. Constituents from *Salvia* species and their biological activities. *Chem. Rev.* 2012;112(11):5967–6026. doi: 10.1021/cr200058f
55. Kalaycıoğlu Z., Uzaşçı S., Dirmenci T., Erim F.B. α -glucosidase enzyme inhibitory effects and ursolic and oleanolic acid contents of fourteen Anatolian *Salvia* species. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2018;155:284–287. doi: 10.1016/j.jpba.2018.04.014
56. Abdollahi-Ghehi H., Sonboli A., Ebrahimi S.N., Esmaeili M.A., Mirjalili M.H. Triterpenic acid content and cytotoxicity of some *Salvia* species from Iran. *Nat. Prod. Commun.* 2019;14(5):1–8 doi: 10.1177/1934578X19842722
57. Topçu G. Bioactive triterpenoids from *Salvia* species. *J. Nat. Prod.* 2006;69(3):482–487. doi: 10.1021/np0600402
58. Capek P., Matulova M. An arabino(glucurono) xylan isolated from immunomodulatory active hemi-cellulose fraction of *Salvia officinalis* L. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013;59:396–401. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.04.076
59. Ayerza R., Coates W. Ground chia seed and chia oil effects on plasma lipids and fatty acids in the rat. *Nutr. Res.* 2005;25:995–1003. doi: 10.1016/j.nutres.2005.09.013
60. Tolentino R.G., Ramírez Vega M.L., Vega y León S., Fontecha J., Rodríguez L.M., Escobar Medina A. Fatty acid content in chia (*Salvia hispanica* L.) seeds grown in four Mexican states. *Rev. Cubana Plant Med.* 2014;19(3):199–207
61. Kumar Singh V., Das S., Kumar Dwivedy A., Kumar Chaudhari A., Upadhyay N., Dubey N.K. Assessment of chemically characterized *Salvia sclarea* L. essential oil and its combination with linalyl acetate as novel plant based antifungal, antiaflatoxigenic and antioxidant agent against herbal drugs contamination and probable mode of action. *Nat. Prod. Res.* 2021;35(5):782–787. doi: 10.1080/14786419.2019.1593168
62. Diab K.A., Fahmy M.A., Hassan Z.M., Hassan E.M., Salama A.B., Omara E.A. Genotoxicity of carbon tetrachloride and the protective role of essential oil of *Salvia officinalis* L. in mice using chromosomal aberration, micronuclei formation, and comet assay. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018;25(2):1621–1636. doi: 10.1007/s11356-017-0601-2
63. Jedinák A., Mucková M., Kost'álová D., Maliar T., Masterova I. Antiprotease and antimetastatic activity of ursolic acid isolated from *Salvia officinalis*. *Z. Naturforsch. C J. Biosci.* 2006;61(11-12):777–782. doi: 10.1515/znc-2006-11-1203
64. Zare Shahneh F., Valiyari S., Baradaran B., Abdolalizadeh J., Bandehagh A., Azadmehr A., Hajjaghah R. Inhibitory and cytotoxic activities of *Salvia officinalis* L. extract on human lymphoma and leukemia cells by induction of apoptosis. *Adv. Pharm. Bull.* 2013;3(1):51–55. doi: 10.5681/apb.2013.009
65. Hickl J., Argyropoulou A., Sakavitsi M.E., Halabalaki M., Al-Ahmad A., Hellwig E., Aligiannis N., Skaltsounis A.L., Wittmer A., Vach K., Kary-

- gianni L. Mediterranean herb extracts inhibit microbial growth of representative oral microorganisms and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0207574. doi: 10.1371/journal.pone.0207574
66. Ebani V.V., Nardoni S., Bertelloni F., Najar B., Pistelli L., Mancianti F. Antibacterial and antifungal activity of essential oils against pathogens responsible for otitis externa in dogs and cats. *Medicines (Basel)*. 2017;4(2):21. doi: 10.3390/medicines4020021
67. Patenkovic A., Stamenkovic-Radak M., Banjanac T., Andjelkovic M. Antimutagenic effect of sage tea in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Food Chem. Toxicol.* 2009;47(1):180–183
68. Oboh G., Henle T. Antioxidant and inhibitory effects of aqueous extracts of *Salvia officinalis* leaves on pro-oxidant-induced lipid peroxidation in brain and liver *in vitro*. *J. Med. Food*. 2009;12(1):77–84. doi:10.1089/jmf.2008.0007
69. Jiang Y., Zhang L., Rupasinghe H.P. Antiproliferative effects of extracts from *Salvia officinalis* L. and *Salvia miltiorrhiza* Bunge on hepatocellular carcinoma cells. *Biomed. Pharmacother.* 2017;85:57–67. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.113
70. Zhang X., Chen Y., Cai G., Li X., Wang D. Carnosic acid induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via ROS-mediated mitochondrial pathway. *Chem. Biol. Interact.* 2017;1(277):91–100. doi: 10.1016/j.cbi.2017.09.005
71. Cortese K., Daga A., Monticone M., Tavela S., Stefanelli A., Aiello C., Bisio A., Bellese G., Castagnola P. Carnosic acid induces proteasomal degradation of Cyclin B1, RB and SOX2 along with cell growth arrest and apoptosis in GBM cells. *Phytomedicine*. 2016;23(7):679–685. doi: 10.1016/j.phymed.2016.03.007
72. Shanmugam M.K., Ong T.H., Kumar A.P., Lun C.K., Ho P.C., Wong P.T., Hui K.M., Sethi G. Ursolic acid inhibits the initiation, progression of prostate cancer and prolongs the survival of TRAMP mice by modulating pro-inflammatory pathways. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32476. doi: 10.1371/journal.pone.0032476
73. Satoh T., Kosaka K., Itoh K., Kobayashi A., Yamamoto M., Shimojo Y., Kitajima C., Cui J., Kamins J., Okamoto S., Izumi M., Shirasawa T., Lipton S.A. Carnosic acid, a catechol-type electrophilic compound, protects neurons both *in vitro* and *in vivo* through activation of the Keap1/Nrf2 pathway via S-alkylation of targeted cysteines on Keap1. *J. Neurochem.* 2008;104(4):1116–1131. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.05039.x
74. Meng P., Yoshida H., Matsumiya T., Imai-zumi T., Tanji K., Xing F., Hayakari R., Dempoya J., Tatsuta T., Aizawa-Yashiro T., Mimura J., Kosaka K., Itoh K., Satoh K. Carnosic acid suppresses the production of amyloid- β 1-42 by inducing the metalloprotease gene TACE/ADAM17 in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neurosci Res.* 2013;75(2):94–102. doi: 10.1016/j.neures.2012.11.007
75. Liu J., Su H., Qu Q.M. Carnosic acid prevents beta-amyloid-induced injury in human neuroblastoma SH-SY5Y cells via the induction of autophagy. *Neurochem. Res.* 2016;41(9):2311–2323. doi: 10.1007/s11064-016-1945-6
76. Akhondzadeh S., Noroozian M., Mohammadi M., Ohadinia S., Jamshidi A.H., Khani M. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2003;28(1):53–59. doi: 10.1046/j.1365-2710.2003.00463.x
77. Ertas A., Yigitkan S., Orhan I.E. A focused review on cognitive improvement by the genus *Salvia* L. (Sage)-from ethnopharmacology to clinical evidence. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(2):171. doi: 10.3390/ph16020171
78. Seol G.H., Shim H.S., Kim P.J., Moon H.K., Lee K.H., Shim I., Suh S.H., Min S.S. Antidepressant-like effect of *Salvia sclarea* is explained by modulation of dopamine activities in rats *J. Ethnopharmacol.* 2010;130(1):187–190. doi:10.1016/j.jep.2010.04.035
79. Peana A.T., Moretti M.D. Pharmacological activities and applications of *Salvia sclarea* and *Salvia desoleana* essential oils. *Stud. Nat. Prod. Chem.* 2002;26:391–423. doi: 10.1016/S1572-5995(02)80012-6
80. de Oliveira P.F., Munari C.C., Nicoletta H.D., Veneziani R.C., Tavares D.C. Manool – a *Salvia officinalis* diterpene, induces selective cytotoxicity in cancer cells. *Cytotechnology*. 2016;68(5):2139–2143. doi: 10.1007/s10616-015-9927-0
81. Alfieri M., Vaccaro M.C., Cappetta E., Ambrosone A., De Tommasi N., Leone A. Coactivation of MEP-biosynthetic genes and accumulation of abietane diterpenes in *Salvia sclarea* by heterologous expression of WRKY and MYC2 transcription factors. *Sci. Rep.* 2018;8(1):11009. doi: 10.1038/s41598-018-29389-4
82. Xavier C.P., Lima C.F., Fernandes-Ferreira M., Pereira-Wilson C. *Salvia fruticosa*, *Salvia officinalis*, and rosmarinic acid induce apoptosis and inhibit proliferation of human colorectal cell lines: the role in MAPK/ERK pathway. *Nutr. Cancer*. 2009; 61(4):564–571. doi: 10.1080/01635580802710733
83. Pedro D.F., Ramos A.A., Lima C.F., Baltazar F., Pereira-Wilson C. Colon cancer chemoprevention by sage tea drinking: decreased DNA damage and cell proliferation. *Phytother. Res.* 2016;30(2):298–305. doi: 10.1002/ptr.5531
84. Ramos A.A., Azqueta A., Pereira-Wilson C., Collins A.R. Polyphenolic compounds from *Salvia* species protect cellular DNA from oxidation and stimulate DNA repair in cultured human cells. *J. Agric. Food Chem.* 2010;58(12):7465–7471. doi: 10.1021/jf100082p
85. Aniba R., Ramzi A., Dihmane A., Raqraq H., Ressmi A., Nayme K., Timinouni M., Mohammed E.I., Abdellah F., Barguigua A. Antimicrobial and anti-biofilm activities of the essential oils of *Lavandula angustifolia* L.

- tifolia* Mill., *Salvia sclarea* L., and *Mentha pulegium* L. against uropathogenic *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *in silico*. *S. Afr. J. Bot.* 2025;180:710–726. doi: 10.1016/j.sajb.2025.03.038
86. Milenković M.T., Božić D.D., Slavkovska V.N., Lakušić B.S. Synergistic effects of *Salvia officinalis* L. essential oil with antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Arch. Biol. Sci.* 2015;67(3):949–956. doi: 10.2298/ABS14119057M
87. Рябинина Е.И., Шихалиева К.Д., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И., Зотова А.И., Селиванова Ю.А. Антимикробная и антиоксидантная активность водных экстрактов *Hypericum perforatum* L., *Salvia officinalis* L., *Achillea millefolium* L. и зеленого чая. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2016;(2):119–123. doi: 10.18499/2070-9277-2016-19-2-119-123
- Ryabinina E.I., Shikhaliyeva K.D., Zotova E.E., Ponomareva N.I., Zotova A.I., Selivanova Yu.A. Antimicrobial and antioxidant activity of *Hypericum perforatum* L., *Salvia officinalis* L., *Achillea millefolium* L. and green tea aqueous extracts. *Prikladnye informatsonnye aspekty meditsiny = Applied Information Aspects of Medicine*. 2016;(2):119–123. [In Russian]. doi: 10.18499/2070-9277-2016-19-2-119-123
88. Ehrnhöfer-Ressler M.M., Fricke K., Pignitter M., Walker J.M., Walker J., Rychlik M., Somoza V. Identification of 1,8-cineole, borneol, camphor, and thujone as anti-inflammatory compounds in a *Salvia officinalis* L. infusion using human gingival fibroblasts. *Agric. Food. Chem.* 2013;61(14):3451–3459. doi: 10.1021/jf305472t
89. Бобрик Ю.В., Тимофеев И.Ю., Кулинченко А.В. Изменение уровня тревожности у пациентов с хроническим гингивитом при использовании шалфейного эфирного масла в комплексной реабилитации. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2015;21(2):106.
- Bobrik Yu.V., Timofeev I.Yu., Kulinchenko A.V. Changes in anxiety levels in patients with chronic gingivitis during the use of sage essential oil in comprehensive rehabilitation. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Bulletin of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2015;21(2):106. [In Russian].
90. Kostic M., Kitic D., Petrovic M.B., Jevtovic-Stoimenov T., Jovic M., Petrovic A., Živanovic S. Anti-inflammatory effect of the *Salvia sclarea* L. ethanolic extract on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2017;199:52–59. doi:10.1016/j.jep.2017.01.020
91. Mutluay Yayla E., Izgu N., Ozdemir L., Aslan Erdem S., Kartal M. Sage tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Complement. Ther. Med.* 2016;27:58–64. doi: 10.1016/j.ctim.2016.05.010.
92. Deng S., May B.H., Zhang A.L., Lu C., Xue C.C. Phytotherapy in the management of psoriasis: a review of the efficacy and safety of oral interventions and the pharmacological actions of the main plants. *Arch. Dermatol. Res.* 2014;306(3):211–229. doi: 10.1007/s00403-013-1428-4
93. Tavakoli S., Mosalman Haghighi A.H. Comparison of the complications and efficacy of topical clobetasol ointment with *Salvia officinalis* ointment in the treatment of plaque psoriasis. *Hormozgan Med. J.* 2023;27(2):93–97. doi:10.34172/hmj.2023.8176
94. Reuter J., Jocher A., Hornstein S., Mönting J.S., Schempp C.M. Sage extract rich in phenolic di-terpenes inhibits ultraviolet-induced erythema *in vivo*. *Planta Med.* 2007;73(11):1190–1191. doi: 10.1055/s-2007-981583

Сведения об авторах:

Шур Юлия Владимировна, ORCID: 0000-0001-5958-1362, e-mail: flora-888@mail.ru

Сальникова Наталья Алексеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2783-4059,

e-mail: natalya-salnikova-81@mail.ru

Шур Владимир Юдаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3610-9553, e-mail: vlad.shur1957@mail.ru

Сальникова Дарья Алексеевна, ORCID: 0009-0002-1631-2255, e-mail: dasha.salnikova.2015@mail.ru

Information about the authors:

Yulia V. Shur, ORCID: 0000-0001-5958-1362, e-mail: flora-888@mail.ru

Natalia A. Sal'nikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2783-4059,

e-mail: natalya-salnikova-81@mail.ru

Vladimir Yu. Shur, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3610-9553, e-mail: vlad.shur1957@mail.ru

Daria A. Sal'nikova, ORCID: 0009-0002-1631-2255, e-mail: dasha.salnikova.2015@mail.ru

Поступила в редакцию 13.10.2025

После доработки 14.01.2026

После повторной доработки 07.07.2026

Принята к публикации 08.07.2026

Received 13.10.2025

Revision received 14.01.2026

Second revision received 07.07.2026

Accepted 08.07.2026

Регуляция редокс-баланса и его нарушения при преэклампсии

В.И. Щербаков, А.В. Ширинская, М.И. Воевода

*ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Обобщены современные данные о редокс-реакциях при преэклампсии: охарактеризован спектр ферментативных систем – источников активных форм кислорода, а также механизмы посттрансляционной модификации, обеспечивающие защиту белков от окислительного стресса. Последний представлен как многоуровневая система, каждый компонент которой выполняет специфические функции при данной патологии. В работе предложена обобщенная схема редокс-реакций, которая объясняет, почему применение антиоксидантов при этом осложнении беременности не дает ожидаемого терапевтического эффекта.

Ключевые слова: преэклампсия, окислительный стресс, посттрансляционная модификация белков, антиоксиданты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Ширинская А.В., e-mail: shirinskaya_av@mail.ru

Для цитирования. Щербаков В.И., Ширинская А.В., Воевода М.И. Регуляция редокс-баланса и его нарушения при преэклампсии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):69–77. doi: 10.18699/SSMJ20260407

Regulation of the redox balance and its disorders in preeclampsia

V.I. Shcherbakov, A.V. Shirinskaya, M.I. Voevoda

*Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2*

Abstract

Current data on redox reactions in preeclampsia are summarized: the spectrum of enzymatic systems that generate reactive oxygen species is characterized, as well as the mechanisms of post-translational modification that protect proteins from oxidative stress are defined. The latter is presented as a multi-level system, each component of which performs specific functions in this pathology. The work proposes a generalized scheme of redox reactions that explains why the use of antioxidants fails to achieve the expected therapeutic effect in this pregnancy complication.

Key words: preeclampsia, oxidative stress, posttranslational modification of proteins, antioxidants.

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

Correspondence author. Shirinskaya A.V., e-mail: shirinskaya_av@mail.ru

Citation. Shcherbakov V.I., Shirinskaya A.V., Voevoda M.I. Regulation of the redox balance and its disorders in preeclampsia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2026;46(4):69–77. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260407

Введение

Преэклампсия (ПЭ) является тяжелым осложнением беременности, влияющим на здоровье как матери, так и плода. Клинически ПЭ характеризуется гипертензией и протеинурией после 20

недель гестации, осложняя примерно 4–8 % всех беременностей. Процесс развития ПЭ можно разделить на несколько стадий. Первая стадия связана с недостаточной инвазией вневорсинчатого трофобласта в спиральные артерии, она обуславливает гипоксию в утероплацентарном простран-

стве, что ведет к повреждению плаценты. Гипоксия является важнейшим сигналом опасности, изменяющим работу многих сигнальных систем, в том числе генерацию прооксидантов. На второй стадии под влиянием выделяющихся в периферическую кровь плацентарных факторов индуцируется системный воспалительный ответ, ведущий к развитию эндотелиальной дисфункции и повышению артериального давления [1]. Все это сопровождается окислительным стрессом, в основе которого лежит нарушение баланса про- и антиоксидантов [2]. Прооксиданты представлены активными формами кислорода (АФК), азота (АФА), галогенов и серы. Представления об окислительном стрессе постоянно эволюционируют и уже выходят за рамки традиционной парадигмы. Это меняет взгляд на роль редокс-реакций в патологии, в том числе при ПЭ.

Супероксидный анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$), предшественник других АФК, конвертируется супероксиддисмутазой (СОД) в перекись водорода (рис. 1).

Если супероксидный анион представляет собой классический прооксидант, то H_2O_2 в большей мере является сигнальной молекулой, которая может действовать по аутокринному принципу, а также через аквапорины проникать в другие клетки [3]. В нормальных условиях главными продуцентами АФК являются NADPH-оксидаза и процесс митохондриального окислительного фосфорилирования (I и III комплексы). При ПЭ в условиях гипоксии на первый план выходит реакция, катализируемая ксантиноксидазой [4],

которая также начинает участвовать в генерации NO из двуокиси азота [5]. Уникальность этого фермента заключается в том, что он участвует в продукции не только АФК и АФА, но и мочевой кислоты, являющейся антиоксидантом. Индукторами ксантиноксидазы могут быть не только гипоксические стимулы, но и воспалительные цитокины, в том числе ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ , а также кислый pH. Содержание кислорода влияет на соотношение генерируемых ферментом H_2O_2 и $O_2^{\bullet-}$: так, при pH 7,4 и 95 % O_2 ксантиноксидаза синтезирует 68 % $O_2^{\bullet-}$ и 32 % H_2O_2 , в то время как при 1 % O_2 – соответственно 10 и 90 % [6], т. е. микроокружение может регулировать соотношение различных форм прооксидантов, что расценивается как проявление специфичности и является крайне важным. Так, АФК по-разному влияют на уровень HIF-1 α при опухолевом росте и при развитии гипоксии [7]. Специфичность определяется уровнем гипоксии, тиоловыми и другими редокс-чувствительными группами аминокислот, меняющимся соотношением $O_2^{\bullet-}$ и H_2O_2 и другими факторами. В частности, супероксидный анион, генерируемый ксантиноксидазой, окисляет кофактор эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) тетрагидробиоптерин, что способствует ее разобщению, в результате которого фермент синтезирует больше $O_2^{\bullet-}$, чем NO. Циклические изменения уровня кислорода (гипоксия, сменяющаяся нормоксией) вызывают окислительный стресс, S-глутатионирование eNOS и дисфункцию трофобласта [8], тогда как стабильная гипоксия такого эффекта не дает. Поскольку, как сказано выше,

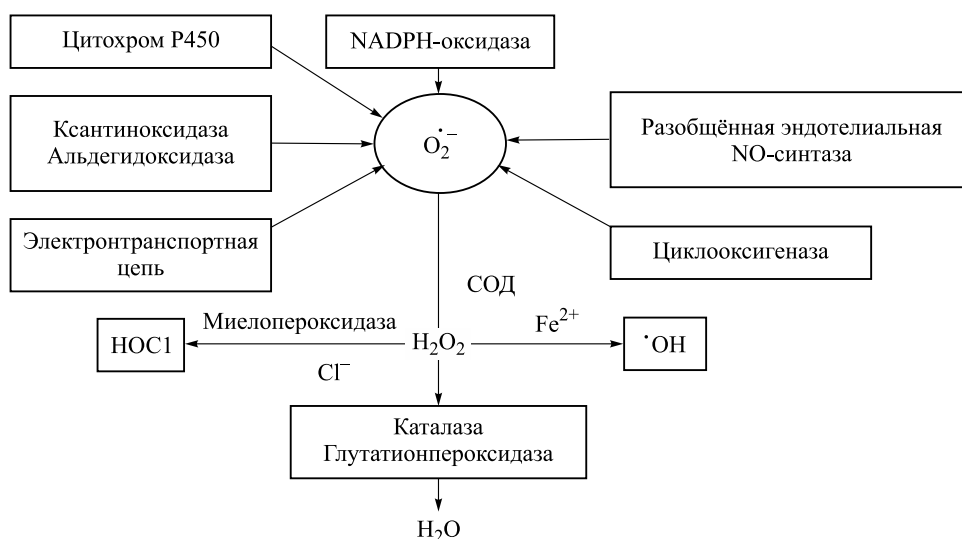


Рис. 1. Энзиматические системы, генерирующие АФК
Fig. 1. Enzymatic systems generating reactive oxygen species

продуктом ксантиноксидазы является и мочевая кислота, при гипоксии идет как усиление, так и сдерживание окислительного стресса по принципу обратной связи. Важно отметить, что для синтеза оксида азота NOS необходимы два субстрата – L-аргинин и кислород, при недостатке которого активность фермента снижается.

Модификация тиолового протеома

Окисление SH-группы цистеина с образованием -SOH (S-сульфенилирование), -SNO (S-нитрозилирование), -SSG (S-глутатионилирование), дисульфида (-SS-), -SSH (S-сульфгидрирование) обратимо, в то время как S-сульфенилирование (-SO₂H) и S-сульфонилирование (-SO₃H) являются необратимыми модификациями. Белки, содержащие свободные тиоловые группы в составе цистеина, также обозначаемые как тиоловый протеом, играют центральную роль в том, как клетки используют АФК/АФА для регуляции клеточной активности через редокс-зависимую посттрансляционную модификацию (ПТМ). Обратимые ПТМ служат как «редокс-переключатели» ферментативной активности, субклеточной локализации и взаимодействия с другими молекулами, играя важную роль в клеточной биологии [9, 10].

Цистеиновые тиоловые группы подвергаются окислительной модификации, главным образом S-нитрозилированию, S-сульфенилированию и S-сульфгидрированию, индуцируемыми соответственно АФА, АФК и активными формами серы. В некоторых случаях модификация происходит в результате прямого взаимодействия между тиолом и прооксидантом (например, $RSH + H_2O_2 \rightarrow R-SOH$), в других случаях вовлечены несколько реакций. Наряду с нитрозилированием существует и процесс денитрозилирования, позволяющий белкам вернуться в исходное состояние. Клиническое значение S-нитрозилирования, денитрозилирования в этиологии и патогенезе ПЭ открывает новые пути для понимания развития этого осложнения беременности, а также важно для разработки новых методов диагностики и терапии. Глутатион не только защищает клетки от окислительного стресса (как антиоксидант), но и удаляет нитрозильные группы (работает как денитрозилазы), т. е. защитные системы клетки устроены сложнее, чем считалось. Благодаря двойным функциям клетки лучше выживают в условиях сильного окислительного и нитрозирующего стресса, в том числе при некоторых формах ПЭ. NO участвует в посттрансляционном контроле функции белков через ковалентную модификацию серосодержащих аминокислот, образуя S-нитрозилированные протеины оказывают как положительный физиологический

эффект (при нормальной беременности), так и патофизиологический эффект (при ПЭ). В процессе денитрозилирования наряду с восстановленным глутатионом участвуют тио- и глутаредоксины.

Денитрозилирование с участием тио- и глутаредоксина, деглутатионилирование

Тиоредоксиновая система включает семейство тиоредоксинов, представленных тремя изоформами и тиоредоксин редуктазой. Тиоредоксины как компонент редокс-реакций способны регулировать апоптоз через ASK1 (apoptosis signal regulating kinase 1), активировать транскрипционные факторы, в том числе NF-κB и HIF-1α [12]. Глутаредоксины имеют несколько изоформ (1, 2, 3, 5), содержащих разное количество остатков цистеина в активных сайтах. Они способны как денитрозилировать, так и деглутатионилировать протеины по схожему механизму [13]. Баланс между восстановленным и окисленным глутатионом, восстановленным глутатионом/S-нитрозо-глутатионом и глутаредоксином важен для глутатионилирования и деглутатионилирования, что в конечном итоге сказывается на функционировании клеток.

Роль редокс-реакций при ПЭ

Участие окислительного и нитрозирующего стресса в этиопатогенезе ПЭ хорошо изучено [14–16], мы рассмотрим лишь некоторые аспекты этой проблемы, в частности, касающиеся ПТМ. Так, V.A. Tyurin et al. [17] показали подъем уровня S-нитрозоальбумина в плазме крови при ПЭ. В результате S-нитрозилирования может уменьшаться активность eNOS, вследствие чего снижается продукция NO, повышается миграция клеток, падает продукция энергии, растет клеточная проницаемость, снижается уровень апоптоза, усиливается редокс-регуляция. Нитрозилирование NADPH-оксидазы угнетает ее активность, что приводит к уменьшению выраженности окислительного стресса. Аналогичная модификация каспазы-3 сопровождается подавлением апоптоза, уровень которого при ПЭ в плаценте повышен. В результате нитрозилирования VE-кадгерина и β-катенина снижается их активность и усиливаются ангиогенез и клеточная проницаемость [18]. Высокий уровень H₂O₂ отрицательно регулирует экспрессию HLA-G в плацентарном трофобласте при ПЭ: так, концентрация H₂O₂ в плаценте при ПЭ в 1,5 раза больше, чем у здоровых беременных, а экспрессия HLA-G – на 88 % меньше [19]. HLA-G является важнейшим фактором защиты плаценты от неблагоприятного воздействия иммунной системы матери, снижение его содержания играет важную роль в индукции и развитии

ПЭ. М. Murata et al. показали, что H_2O_2 подавляет миграционную активность клеток вневорсинчатого трофобласта, усиливая их апоптоз, уменьшает экспрессию HIF-1 α – важнейшего фактора адаптации к гипоксии [20]. Авторы связывают эти эффекты с окислительным стрессом, индуцированным ксантиноксидазой.

Важной мишенью нитрозилирования является гемоглобин. S-нитрозогемоглобин представляет собой уникальный вазодилататор, влияющий на ток крови и тканевую оксигенацию [21]. К протеинам, нитрозилирование которых имеет важное значение при ПЭ, относятся также каспазы. S-нитрозилирование редокс-чувствительных тиолов в каталитических сайтах каспаз играет важную роль в апоптотическом сигнальном каскаде, ингибируя апоптоз. eNOS обратимо регулируется S-нитрозилированием, что важно для контроля NO-синтазного пути в сосудистой стенке и регуляции артериального давления. На энергетический метаболизм влияет нитрозилирование альдегиддегидрогеназы, креатинкиназы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, что обеспечивает энергетику клеток в условиях гипоксии [22], когда синтез АТФ в митохондриях снижен из-за недостатка кислорода. Таким образом, S-нитрозилирование специфически активных остатков цистеина ведет к изменению не только структуры, но и функции белков. С другой стороны, оно защищает тиоловые группы от более значимых окислительных модификаций, т. е. выполняет протективную функцию. Освобождающийся NO может активировать релаксацию сосудов, а также влиять на другие сигнальные пути.

Можно заключить, что S-нитрозилирование выполняет различные функции в контексте подавления окислительного стресса. S-нитрозилирование цистеиновых связей эстрогенового рецептора изменяет его активность [23]. При нормоксии S-нитрозилирование HIF-1 α усиливает его стабилизацию, связывание с ДНК, при гипоксии NO активирует HIF-1 α [24]. S-нитрозилирование NF- κ B и его субъединицы p50 ингибируют связывание транскрипционного фактора с ДНК и транскрипцию подконтрольных генов [25].

S-глутатионилирование при ПЭ

S-глутатионилирование является важным типом ПТМ тиолов, способной регулировать транскрипцию, митохондриальный метаболизм, апоптоз и другие процессы. В связи с высоким содержанием глутатиона предполагается, что глутатионилирование является основной формой модификации тиоловых групп протеинов. Следует отметить протективную роль

S-глутатионилирования внеклеточного цитокина ИЛ-1 β [26], играющего важную роль в патогенезе ПЭ. АФК усиливают S-глутатионилирование цистеина в положении 188 в молекуле ИЛ-1 β , которая может быть восстановлена внеклеточным глутаредоксином-1 в первичную форму с сохранением биоактивности. В контексте ПЭ важно то, что S-глутатионилирование протеина ингибирует ксантиноксидоредуктазу, представленную в двух формах – ксантиндегидрогеназой и ксантиноксидазой. При ПЭ активна ксантиноксидаза, и ее S-глутатионилирование снижает продукцию супероксидного аниона / перекиси водорода [27]. В условиях гипоксии – главного фактора развития ПЭ – именно ксантиноксидоредуктаза является основным источником NO в плаценте.

Плацентарная eNOS в значительной степени глутатионилирована при ПЭ [28]. Миграция клеток цитотрофобласта – ключевого механизма индукции ПЭ – снижается в условиях, когда eNOS глутатионилирована, и этот эффект частично нивелируется донорами NO. Таким образом, высокий уровень глутатионилирования eNOS в плаценте при ПЭ ведет к ее дисфункции и уменьшению биодоступности NO. Доноры NO могут представлять интерес для компенсации снижения его уровня. Клинические испытания показывают, что введение S-нитрозоглутатиона в качестве донора NO улучшает гемодинамику при ранней ПЭ [29]. Это проявляется в снижении как систолического, так и диастолического АД, уменьшении соотношения протеин/креатинин, экспрессии P-селектина тромбоцитами, уровня растворимого эндотелина, а также в повышении уровня VEGF. Дефицит S-нитрозоглутатионредуктазы вызывает aberrантное S-нитрозилирование в плаценте при ПЭ [30]. Показано, что нокаутированные по данному ферменту беременные мыши демонстрируют фенотип ПЭ, проявляющийся в повышении АД, протеинурии, почечной патологии, снижении плацентарной васкуляризации, задержке роста плода, а также признаки нитрозирующего стресса; назначение аскорбата минимизирует проявления фенотипа ПЭ у данных животных.

В плаценте у беременных при ПЭ снижен уровень S-нитрозоглутатионредуктазы, а также антиоксидантная способность, оцениваемая по уровню СОД [30]. АФК, продукция которых при ПЭ повышена, усиливают S-нитрозилирование [31]. Можно согласиться с R.E. Gandley et al. [32], постулировавшими, что S-нитрозилированный альбумин действует как «раковина» для NO, однако снижение биодоступности NO ведет к повышению АД. Как альтернативу можно рассматривать денитрозилирование S-нитрозилированного

альбумина, регулируемое глутатионом. При ПЭ уровень глутатиона в плазме крови снижен [33].

Окислительный стресс может быть индуцирован на различных уровнях, в том числе при нарушении соотношения ангиогенных и антиангиогенных факторов. В связи с этим заслуживает внимания модель ПЭ, где в качестве индуктора выбран растворимый рецептор-1 VEGF [34]. Введение этого антиангиогенного фактора путем инфузии беременным крысам приводило к повышению продукции супероксидного аниона и нарушению метаболизма NO; в процесс вовлечена фагоцитарная изоформа NADPH-оксидазы. На данной модели показано, что уровень эндоглина положительно регулируется как в плаценте, так и в почках, где его экспрессия повышается соответственно в 1,92 и 2,48 раза; в обоих органах увеличивается продукция супероксидного аниона (в 4,42 и 5,17 раза) и нитрозилирование белков (в 3,06 и 2,11 раза соответственно), в то время как стационарная концентрация NO снижается (на 15 и 20 %). Активность аргиназы, конкурирующей

с eNOS за L-аргинин, возрастает в плаценте в 2,22 раза, в почках – в 1,99 раза. Гиперпродукция АФК способствует образованию пероксинитрита, уменьшению биодоступности NO и, тем самым, нарушению функции сосудов и плацентарной перфузии [35]. Аргиназа, активность которой при ПЭ повышена, способствует разобщению eNOS, что ведет к развитию редокс-дисбаланса и повышению артериального давления [28]. На основе представленных данных предлагается интегративная схема редокс-реакций при ПЭ (рис. 2).

Данная схема позволяет понять, что необходимы новые подходы в клинической практике для оценки новых параметров этой системы и более правильного определения хода беременности при ПЭ; окислительный, нитрозирующий, галогенирующий стрессы являются звеньями одной, пока мало изученной сети реакций, выполняющей различные функции как в норме, так и при патологических состояниях. Как видно из рис. 2, повышение активности СОД может играть негативную роль за счет увеличения продукции

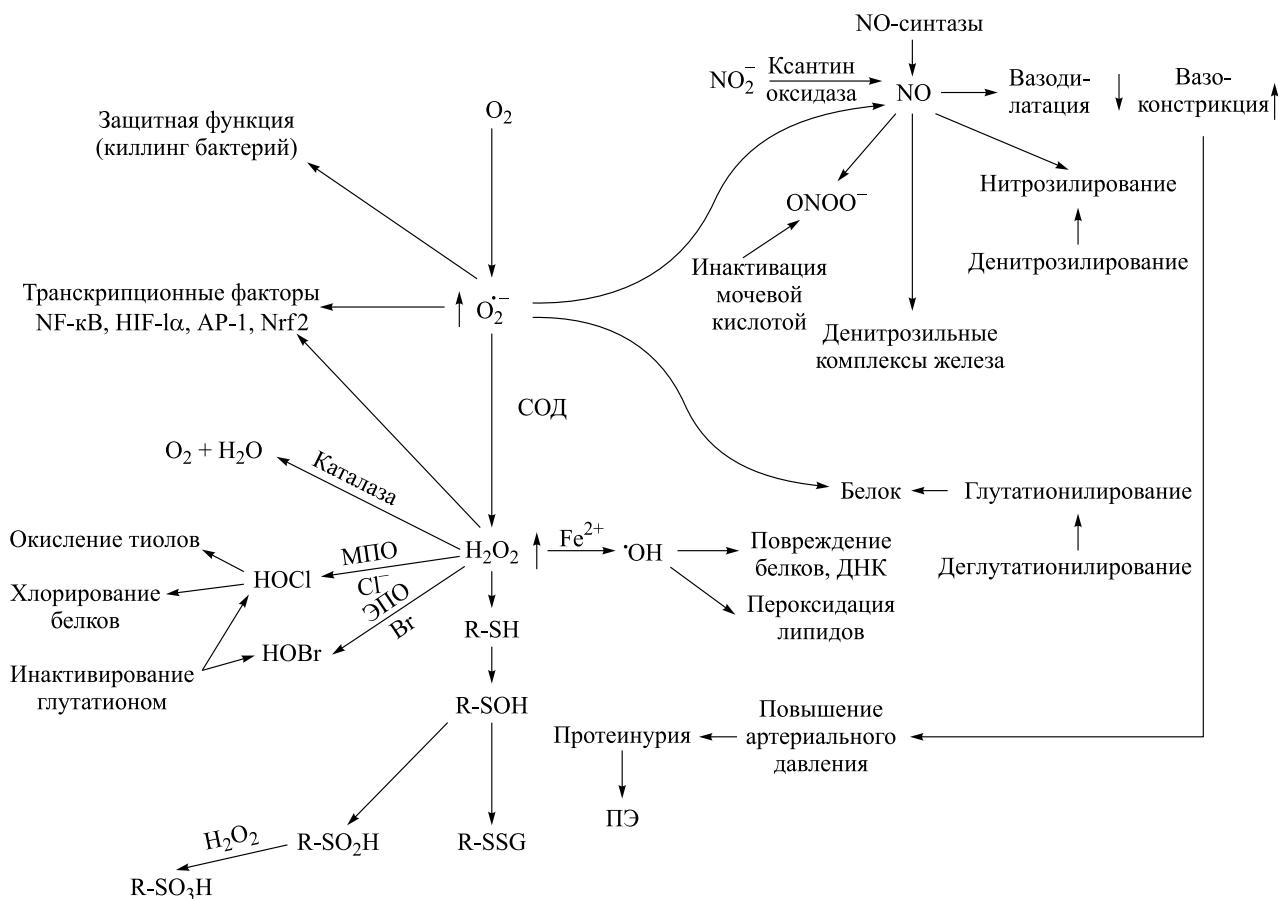


Рис. 2. Интегративная схема редокс-реакций при ПЭ [14, 15, 35]; МПО – миелопероксидаза; ЭПО – эозинофильная пероксидаза; ↑ – повышение; ↓ – снижение

Fig. 2. Integrative scheme of redox reactions in preeclampsia [14, 15, 36]; MPO – myeloperoxidase; EPO – eosinophilic peroxidase; ↑ – increase, ↓ – decrease

H_2O_2 , что подтверждается в работе T. Offer et al. [37], показавших возможность прооксидантного действия СОД, особенно при повышении содержания ее медь-цинковой изоформы. Таким образом, систему прооксидантов можно представить в виде многих уровней: уровень генерации, модификации взаимодействия редокс-чувствительных молекул друг с другом и с антиоксидантами. Соответственно, должны быть препараты, воздействующие на эти уровни, тогда тактика терапии окислительного стресса станет комплексной, включающей блокаду генерации, изменения взаимодействия, стимуляцию выработки или заместительную терапию антиоксидантами, в том числе обладающих свойствами денитрозилаз.

Антиоксиданты

Антиоксиданты – система, противодействующая прооксидантам, однако открываются новые механизмы их действия, заставляющие по-новому взглянуть на этот гетерогенный класс соединений. Следует отметить, что единой систематической классификации антиоксидантов нет. Их можно разделить на разные группы: по происхождению – природные и синтетические, по источнику – эндогенные и экзогенные, по растворимости – гидрофильные и липофильные, по размеру – низко- и высокомолекулярные, а также на ферментативные и неферментативные [38].

Механизмы антиоксидантного действия включают утилизацию свободных радикалов, хелатирование ионов металлов переменной валентности, прекращение цепных реакций свободнорадикального окисления, восстановление поврежденных окислением биомолекул и повышение активности эндогенных антиоксидантных ферментов [39]. На этом фоне привлекает внимание концепция стресса, индуцированного антиоксидантами [40]. В основе данного вида стресса лежит одноэлектронное окисление антиоксиданта А различными активными формами (кислорода, азота, галогенов, серы), причем этот антиоксидант переходит в свободнорадикальную форму и может стать прооксидантом. Для предотвращения такого эффекта в организме свободный радикал антиоксиданта А обычно восстанавливается антиоксидантом В. Как отмечают авторы, прооксидантный эффект антиоксиданта зависит от его взаимодействия с другим антиоксидантом. Одним из возможных подходов к разработке классификации антиоксидантов может являться выделение четырех линий антиоксидантной защиты [41, 42]. Первая линия этой защиты предотвращает или снижает образование АФК – это СОД, каталаза, глутатионпероксидазы, пероксиредоксины. Антиоксиданты второй линии действуют как

скэвенджеры, предотвращая повреждение биомолекул АФК или формирование других прооксидантов (глутатион, мочевиная кислота, убихинол или белки с тиоловыми группами, такие как тио- и пероксиредоксины). N.M. Gruning и M. Ralser [42] считают, что к этой группе можно отнести NO как скэвенджер супероксид-аниона (при этом необходима последующая инактивация образующегося высокореакционного пероксинитрита – например, восстановленным глутатионом), а также аскорбиновую кислоту и α -токоферол. Третья линия защиты – соединения, репарирующие поврежденные структуры; антиоксиданты четвертой линии формируют механизмы профилактики и адаптации, например, повышают экспрессию соответствующих генов или запускают метаболические переключения, такие как инактивация глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, что приводит к метаболическому перенаправлению в пентозофосфатный путь и усилению продукции NADPH [43], ключевого кофактора антиоксидантного ответа [41].

Разрабатывается теория восстановительного стресса, который можно определить как нарушение баланса между прооксидантами и восстановителями: при преобладании прооксидантов развивается окислительный стресс, при преобладании восстановителей – восстановительный [44]. В более поздних работах [45] показаны и уточнены механизмы его формирования. Повышение уровня NADPH или/и глутатиона является триггером восстановительного стресса, который индуцируется гипоксией – ключевым фактором ПЭ [46]. Метаболическая адаптация к гипоксии происходит подавление митохондриального окислительного фосфорилирования и компенсаторная активация гликолиза, что обеспечивает клетку АТФ в отсутствие кислорода. В этом процессе участвуют транскрипционные факторы HIF-1 α , NF- κ B, Nrf2 [45], последний ответственен за экспрессию антиоксидантных генов. Показано, что инактивация Nrf2 усиливает плацентарный ангиогенез при ПЭ и улучшает исход беременности как у матери, так и у плода [47]. Сделан вывод, что сигнал, обусловленный АФК, необходим для плацентарного ангиогенеза при ПЭ, а также может объяснять негативные результаты клинического использования антиоксидантов при ПЭ.

Одним из серьезных ограничений использования антиоксидантов является то, что удаление некоторых продуктов окислительного стресса нарушает сигнальные пути в клетке, что повышает риск перехода заболевания в хроническое состояние. Сложность и неоднозначность применения антиоксидантов заключается еще и в том, что

антиоксиданты плазмы крови не отражают полную картину антиоксидантов, представленных в клеточных мембранах, цитозоле клеток, сложных супрамолекулярных комплексах, таких как липопротеины высокой и низкой плотности.

Заключение

Окислительный и нитрозирующий стресс играют важную роль в патогенезе ПЭ как на уровне имплантации, так и в ходе развития данной патологии. Это проявляется, в конечном итоге, в возникновении дисфункции эндотелия и, как следствие, повышении АД и нарушении функции почек. Для создания индивидуального редокс-портрета ПЭ общие закономерности редокс-реакций должны быть адаптированы к конкретной патологии. При этом следует учитывать неоднозначность действия окислительного стресса: так, ПТМ белка, с одной стороны, оказывают защитное действие, а с другой – снижают его функциональную активность; антиоксиданты блокируют не только повреждающие, но и сигнальные (адаптивные) АФК, более перспективна модуляция систем денитрозилирования/деглутатионилирования. При этом длительное воздействие прооксидантов индуцирует образование необратимо окисленных белков, что в условиях ПЭ может вести к неблагоприятному исходу беременности. Предложенная интегративная схема позволяет по-новому интерпретировать неудачи антиоксидантной терапии и требует перехода к комбинированной стратегии.

Список литературы / References

1. Rao A., Shinde U., Das D.K., Balosinor N., Madan T. Early prediction of pre-eclampsia using circulating placental exosomes: newer insights. *Indian J. Med. Res.* 2023;158(4):385–396. doi: 10.4103/ijm.ijmr-2143-22
2. Поздняков И.М., Щербаков В.И., Ширинская А.В. Редокс-регуляция, эустресс и дистресс при неосложненной беременности и преэклампсии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2023;23(3):12–18. doi: 10.17116/rosakush20232303112
3. Pozdnyakov I.M., Shcherbakov V.I., Shirinskaya A.V. Redox regulation, eustress and distress in uncomplicated pregnancy and preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2023;23(3):12–18. doi: 10.17116/rosakush20232303112
4. Miller E.W., Dickinson B.C., Chang C.J. Aquaporin-3 mediates hydrogen peroxide uptake to regulate downstream intracellular signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107(36):15681–15686. doi: 10.1073/pnas.1005776107
5. Pascali de F., Hemann C., Samons K., Chen C.A., Zweier J.L. Hypoxia and reoxygenation induce endothelial nitric oxide synthase uncoupling endothelial cells through tetrahydrobiopterin depletion and S-glutathionylation. *Biochemistry.* 2014;53(22):3679–3688. doi: 10.1021/bi500076r.
6. Cantu-Medellin N., Kelley E.E. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: insights regarding where, when and how. *Nitric Oxide.* 2013;34:19–26. doi: 10.1016/j.niox.2013.02.081.
7. Kelly E.E., Khoo N.K., Hundley N.J., Malik U.Z., Freeman B.A., Tarpey M.M. Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radic. Biol. Med.* 2010;48:493–498. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.012
8. Qutub A.A., Popel A.S. Reactive oxygen species regulate hypoxia-inducible factor 1alpha differentially in cancer and ischemia. *Mol. Cell. Biol.* 2008;28(16):5106–5119. doi: 10.1128/MCB.00060-08
9. Guerby P., Swiader A., Auge N., Parant O., Vayssiere C., Uchida K., Salvayre R., Negre-Salvayre A. High glutathionylation of placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* 2019;22:101126. doi: 10.1016/j.redox.2019.101126
10. Zhang T., Gaffrey M.J., Li X., Qion W.J. Characterization of cellular oxidative stress response by stoichiometric redox proteomics. *Am. J. Physiol. Cell.* 2021;320(2):C182–C194. doi: 10.1152/ajpcell.00040.2020
11. Benhar M. Oxidants, antioxidants and thiol redox switches in the control regulated cell death pathways. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(4):309. doi: 10.3390/antiox9040309
12. Chakraborty S., Sircar E., Bgattacharyga C., Choudhuri A., Mishra A., Dutta S., Bhatt S., Sachin K., Sengupta R. S-denitrosylation. A crosstalk between glutathione and redoxin systems. *Antioxidant (Basel).* 2022;11(10):1921. doi: 10.3390/antiox11101921
13. Xinastle-Castillo L.O., Landa A. Physiological and modulatory role of thioredoxins in the cellular function. *Open Med (Wars.).* 2022;17(1):2021–2035. doi: 10.1515/med-2022-0596
14. Ren X., Sengupta R., Lu J., Lundberg J.O., Holmgren A. Characterization of mammalian glutaredoxin isoforms as S-denitrosylases. *FEBS Lett.* 2019;593(14):1799–1806. doi: 10.1002/1873-3468.13454
15. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):1496. doi: 10.3390/ijms19051496
16. Taysi S., Taskan A.S., Ugur. M.G., Demir M. Radicals, oxidative/nitrosative stress and preeclampsia. *Med. Chemistry.* 2019;19(3):178–193. doi: 10.2174/1389557518666181015151350
17. Torres-Torres J., Espino-Sosa S., Martinez-Portilla R., Borboa-Olivares H., Estrada-Gutierrez G., Acevedo-Gallegos S., Ruiz-Ramirez E., Velas-

co-Espin M., Cerda-Flores P., Ramirez-Gonzales A., Rojas-Zepeda L. A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:7569. doi: 10.3390/ijms25147569

17. Tyurin V.A., Liu S.X., Tyurina Y.Y., Sussman R.N., Kagan V.E. Elevated levels of S-nitrosoalbumin in preeclampsia. *Circ. Res.* 2001;88(11):1210–1215. doi: 10.1161/hh1101.092179

18. Nunes P.R., Pinheiro L.C., Martins L.Z., Dias-Junior C.A. Palei A.C.T., Sandrim V.C. A new look at the role of nitric oxide in preeclampsia: protein S-nitrosylation. *Pregnancy Hypertens.* 2022;29:14–20. doi: 10.1016/j.preghy.2022.05.008

19. Zhou X., Sun I.Z., Yin Y. Effect of hydrogen peroxide on human leukocyte antigen G expression in placental trophoblasts in pre-eclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2010;45(5):353–357.

20. Murata M., Fukushima K., Takao T., Seki H., Takeda S., Wake N. Oxidative stress produced by xanthine oxidase induces apoptosis in human extravillous trophoblast cells. *J. Reprod. Dev.* 2013; 59(1):7–13. doi: 10.1262/jrd.2012-053

21. Reynolds J.D., Posina K., Zhu L., Jenkins T., Matto F., Hansladen A., Kashyop V., Schilz R., Zhang R., Mannick J., Klickstein L., Premont R.T., Stamler J.S. Control of tissue oxygenation by S-nitrosohemoglobin in human subjects. *PNAS USA.* 2023;120(9):e22206920. doi: 10.1073/pnas.2220769120

22. Sun J., Steenbergen C., Murphy E. S-nitrosylation: NO-related redox signaling to protect against oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2006;8(9-10):1693–1705. doi: 10.1089/ars.2006.8.1693

23. Garban H.J., Marquez-Garban D.C., Pietras R.J., Ignarro L.J. Rapid nitric oxide-mediated S-nitrosylation of estrogen receptor: regulation of estrogen-dependent gene transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102(7):2632–2636. doi: 10.1073/pnas.0409854102

24. Yasinska I.M., Sumbayev V.V. S-nitrosation of Cys-800 of HIF-1 α protein activates its interaction with p300 and stimulates its transcriptional activity. *FEBS Lett.* 2003;549(1-3):105–109. doi: 10.1016/s0014-5793(03)00807-x

25. Reynaert N.L., Ckless K., Korn S.H., Vos N., Guala A.S., Wouters E.F., van der Vliet A., Janssen-Heininger Y.M. Nitric oxide represses inhibitory κ B kinase through S-nitrosylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(24):8945–8950. doi: 10.1073/pnas.0400588101

26. Zhang X., Liu P., Zhang C., Chiewchengchol D., Zhao F., Yu H., Li J., Kambara H., Luo K.Y., Venkataraman A., Zhou Z., Zhou W., Zhu H., Zhao L., Sakai J., Chen Y., Ho Y.S., Bajrami B., Xu B., Silberstein L.E., Cheng T., Xu Y., Ke Y., Luo H.R. Positive regulation of interleukin-1 β bioactivity by physiological ros-mediated cysteine S-glutathionylation. *Cell Rep.* 2017;20(1):224–235. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.070

27. Letourneau M., Wang K., Mailloux R.J. Protein S-glutathionylation decreases superoxide/hydrogen peroxide production xanthine oxidoreductase. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;175:184–192. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.243

28. Guerby P., Tasta O., Swiader A., Pont F., Bujold E., Parant O., Vayssiere C., Salvayre R., Negre-Salvayre A. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* 2021;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861

29. Everett T.R., Wilkinson I.B., Mahendru A.A., McEniery C.M., Carner S.F., Goodall A.A., Lees C.C. S-nitrosoglutathione improves hemodynamic in early-onset pre-eclampsia. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2014;78(3):660–669. doi: 10.1111/bcp.12379

30. Kulandavelu S., Dulce R.A., Murray C.I., Bellio M.A., Fritsch J., Kanashiro-Takeuchi R., Arora H., Paulino E., Soetkamp D., Balkan W., Van Eyk J.E., Hare J.M. S-nitrosoglutathione reductase deficiency causes aberrant placental S-nitrosylation and preeclampsia. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(5):e024008. doi: 10.1161/JAHA.121.024008

31. Hlaing K.H., Clement M.V. Formation of protein S-nitrosylation by reactive oxygen species. *Free Radical Res.* 2014;48:996–1010. doi: 10.3109/1075762.2014.942842

32. Gandle R.E., Tyurin V.A., Huang W., Arroyo A., Daftary A., Harger G., Jiang J., Pitt B, Taylor R.N., Hubel C.A., Kagan V.E. S-nitrosoalbumin-mediated relaxation is enhanced by ascorbate and copper: effects in pregnancy and preeclampsia plasma. *Hypertension.* 2005;45(1):21–27. doi: 10.1161/01.HYP.0000150158.42620.3e

33. Rajmakers M.T., Zusterzeel P.L., Steegers E.A., Hectors M.P., Demacker P.N., Peters W.H. Plasma thiol status in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2000;95(2):180–184. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00514-1

34. Santana-Garrido A., Reyes-Goya C., Espinosa-Martin P., Sobrevia L., Beltrán L.M., Vazquez C.M., Mate A. Oxidative and inflammatory imbalance in placenta and kidney of sFlt1-induced early-onset preeclampsia rat model. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(8):1608. doi: 10.3390/antiox11081608

35. Osol G., Ko N.L., Mandala M. Altered endothelial nitric oxide signaling as a paradigm for maternal vascular maladaptation in preeclampsia. *Curr. Hypertens Rep.* 2017;19(10):82. doi: 10.1007/s11906-017-0774-6

36. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J. Cell. Biol.* 2011;194(1):7–15. doi: 10.1083/jcb.201102095

37. Offer T., Russo A., Samuni A. The pro-oxidative activity of SOD and nitroxide SOD mimics. *FASEB J.* 2000;14(9):1215–1223. doi: 10.1096/fasebj.14.9.1215

38. Flohe L. Looking back at the early stages of redox biology. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1254. doi: 10.3390/antiox9121254
39. Jakubek P., Parchem K., Wieckowski M.R., Bartoszek A. The interplay between endogenous and foodborne pro-oxidants and antioxidants in shaping redox homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7827. doi: 10.3390/ijms25147827
40. Villanueva C., Kross R.D. Antioxidant-induced stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2012;13(2):2091–2109. doi: 10.3390/ijms13022091
41. Ighodaro O.M., Akinloye O.A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alex. J. Med.* 2018;54:287–293. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001
42. Gruning N.M., Ralser M. Monogenic disorders of ROS production and the primary anti-oxidative defense. *Biomolecules*. 2024;14(2):206. doi: 10.3390/biom14020206
43. Ralser M., Wamelink M.M., Kowald A., Gerisch B., Heeren G., Struys E.A., Klipp E., Jakobs C., Breitenbach M., Lehrach H., Krobitsch S. Dynamic re-routing of the carbohydrate flux is key to counteracting oxidative stress. *J. Biol.* 2007;6(4):10. doi: 10.1186/jbiol61
44. Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol.* 2002;30(6):620–650. doi: 10.1080/01926230290166724
45. Xiao W., Loscalzo J. Metabolic responses to reductive stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2020;32(18):1330–1347. doi: 10.1089/ars.2019.7803
46. Oldham W.M., Clish C.B., Yang Y., Loscalzo J. Hypoxia-mediated increases in L-2-hydroxyglutarate coordinate the metabolic response to reductive stress. *Cell Metab.* 2015;22(2):291–303. doi:10.1016/j.cmet.2015.06.021
47. Nezu M., Souma T., Yu L., Sekine H., Takahashi N., Wei A.Z., Ito S., Fukamizu A., Zsengeller Z.K., Nakamura T., Hozawa A., Karumanchi S.A., Suzuki N., Yamamoto M. Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes. *Sci. Signal.* 2017;10(479):5711. doi: 10.1126/scisignal.aam5711

Сведения об авторах:

Щербаков Владимир Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0261-970X, e-mail:shcherbakov_vi@mail.ru
Ширинская Анна Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2470-7882, e-mail:shirinskaya_av@mail.ru
Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail:director@frcftm.ru

Information about the authors:

Vladimir I. Shcherbakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0261-970X, e-mail:shcherbakov_vi@mail.ru
Anna V. Shirinskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2470-7882, e-mail:shirinskaya_av@mail.ru
Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail:director@frcftm.ru

Поступила в редакцию 22.02.2025
После доработки 06.01.2026
После повторной доработки 22.06.2026
Принята к публикации 22.06.2026

Received 22.02.2025
Revision received 06.01.2026
Second revision received 22.06.2026
Accepted 22.06.2026

Модификация биофункциональных свойств коллагенового гидрогеля солями карбоновых кислот

П.А. Марков, П.С. Еремин

*Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации
и курортологии Минздрава России
121099, Москва, ул. Новый Арбат, 32*

Резюме

Одним из перспективных направлений немедикаментозного лечения ран является тканевая инженерия, которая включает в себя, в том числе, разработку биомиметических материалов. Наиболее близки к нативному внеклеточному матриксу биоматериалы, состоящие из коллагена или его денатурированных форм. Несмотря на явные преимущества биоматериалов на основе коллагена, их масштабное применение в практической медицине ограничено в силу быстрой биodeградации и низкой механической прочности. Одним из способов модификации функциональных свойств коллагеновых биоматериалов является формирование дополнительных сшивок между соседними полипептидными цепями коллагена, в том числе с использованием солей карбоновых кислот. Цель исследования – оценить в условиях *in vitro* биodeградацию и функциональный ответ фибробластов человека на коллагеновый гидрогель, модифицированный солью винной или лимонной кислоты. **Материал и методы.** В работе использовали денатурированный коллаген I типа компании First Alive Collagen (Россия), 80 мМ растворы тартрата натрия и цитрата натрия. Механические свойства образцов определяли с помощью анализатора текстуры TX-700 (Lamy Rheology Instruments, Франция). С использованием методов проточной цитометрии, световой и люминесцентной микроскопии оценивали влияние биоматериалов на количество апоптотических клеток, адгезию и функциональную активность фибробластов *in vitro*. **Результаты.** Установлено, что модификация коллагенового гидрогеля солями трикарбоновых кислот позволяет получить гидрогелевые биоматериалы с улучшенными прочностными характеристиками и устойчивостью к биodeградации *in vitro*. Полученные модифицированные формы гидрогелей не оказывают цитотоксического действия и способны поддерживать рост и пролиферативную активность фибробластов на своей поверхности. Выявлена способность гидрогеля, модифицированного солью лимонной кислоты, стимулировать продукцию фибробластами белков межклеточного матрикса. **Заключение.** Полученные результаты могут использоваться при конструировании биоматериалов для стимуляции репаративной регенерации и профилактики фиброзных заболеваний.

Ключевые слова: биомиметические материалы, коллаген, тартрат натрия, цитрат натрия, гидрогели, фибробласты, биodeградация, апоптоз, пролиферация, белки внеклеточного матрикса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Марков П.А., e-mail: p.a.markov@mail.ru

Для цитирования. Марков П.А., Еремин П.С. Модификация биофункциональных свойств коллагенового гидрогеля солями карбоновых кислот. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):78–85. doi: 10.18699/SSMJ20260408

Modification of the biofunctional properties of collagen hydrogel with carboxylic acid salts

P.A. Markov, P.S. Eremin

*National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of Minzdrav of Russia
121099, Moscow, Novy Arbat st., 32*

Abstract

One of the promising directions in non-pharmacological wound treatment is tissue engineering, which includes the development of biomimetic materials. The biomaterials most similar to the native extracellular matrix are those

consisting of collagen or its denatured forms. Despite the evident advantages of collagen-based biomaterials, their large-scale application in clinical practice is limited due to rapid biodegradation and low mechanical strength. One method for modifying the functional properties of collagen biomaterials is the formation of additional crosslinks between adjacent collagen polypeptide chains, including through the use of carboxylic acid salts. The aim of this study was to evaluate, *in vitro*, the biodegradation and functional activity of human fibroblasts to a collagen hydrogel modified with tartrate or citrate salts. **Material and methods.** Denatured type I collagen from “First Alive Collagen” (Russia) and 80 mM solutions of sodium tartrate and sodium citrate were used. Mechanical properties of the samples were assessed using a TX-700 texture analyzer (Lamy Rheology Instruments, France). Using flow cytometry, light microscopy, and luminescence microscopy, the influence of the biomaterials on the number of apoptotic cells, adhesion, viability and functional activity of fibroblasts *in vitro* was assessed. **Results.** It was established that modification of a collagen hydrogel with tricarboxylic acid salts yields hydrogel biomaterials with improved strength characteristics and resistance to biodegradation *in vitro*. The obtained modified hydrogel forms exhibited no cytotoxic effect and were capable of supporting the growth and proliferative activity of fibroblasts on their surface. The ability of the hydrogel modified with citrate salt to stimulate fibroblast production of extracellular matrix proteins was revealed. **Conclusions.** The obtained results can be used in the design of biomaterials for stimulating reparative regeneration and preventing fibrotic diseases.

Key words: biomimetic materials, collagen, sodium tartrate, sodium citrate, hydrogels, fibroblasts, biodegradation, apoptosis, proliferation, extracellular matrix proteins.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Correspondence author. Markov P.A., e-mail: p.a.markov@mail.ru

Citation. Markov P.A., Eremin P.S. Modification of the biofunctional properties of collagen hydrogel with carboxylic acid salts. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):78–85. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260408

Введение

Одним из перспективных направлений немедикаментозного лечения ран является тканевая инженерия, которая включает в себя, в том числе, разработку биомиметических материалов. Биомиметические материалы имитируют внеклеточный матрикс и должны поддерживать клеточную адгезию, пролиферацию, дифференцировку клеток и стимулировать ремоделирование тканей. Наиболее близкими к нативному внеклеточному матриксу являются биоматериалы, состоящие из коллагена или его денатурированных форм (ДК) [1, 2]. Однако при имплантации и взаимодействии с клетками и межтканевой жидкостью реципиента такие биоматериалы легко подвергаются биодеструкции и разрушаются [3]. На сегодняшний день предлагаются различные решения, направленные на модификацию и регуляцию функциональных свойств конструкций на основе коллагена и его производных [4, 5]. Каждый из таких методов имеет свои недостатки и преимущества. Среди недостатков наиболее характерными являются снижение биосовместимости, потеря функциональных свойств, сложность и дороговизна производства модифицированных биоматериалов [3].

Все большую популярность набирает применение экологически чистых сшивающих агентов, таких как карбоновые кислоты, полифенолы, хлорид кальция, пектин и др. [6]. Несмотря на значительный исследовательский интерес, механизмы

их взаимодействия с биополимерами, а также биофункциональные свойства изучены недостаточно. Например, результаты ряда исследований показывают, что применение лимонной кислоты эффективно для стабилизации электропрядных коллагеновых волокон, в том числе и с точки зрения их биосовместимости [7, 8]. В то же время согласно данным наших исследований цитратная сшивка не подходит для изготовления объемных гидрогелевых биоматериалов, поскольку наряду с усилением их механических свойств и повышением устойчивости к биодegradации выявлено снижение жизнеспособности и пролиферативной активности фибробластов [9]. Это, по-видимому, может быть обусловлено чрезмерным уменьшением кислотности биоматериала. Одним из способов решения проблемы может быть замена лимонной кислоты на ее соль, цитрат натрия.

В отличие от лимонной кислоты, содержащей три карбоксильные группы, винная кислота относится к дикарбоновым кислотам, что теоретически также позволяет ей формировать дополнительные амидные связи между полипептидными цепями коллагена. Судя по данным литературы, винная кислота используется преимущественно для сшивки полисахаридов растительного и животного происхождения [10–13]. Нами показано, что включение винной кислоты в состав коллагенового гидрогеля не приводит к усилению его механических свойств и устойчивости к биодegradации [9]. Однако не исключено, что для сшивки

полипептидных цепей более подходящим решением будет использование соли винной кислоты, тартрата натрия [14].

Цель исследования – оценить в условиях *in vitro* биodeградацию и функциональный ответ фибробластов человека на коллагеновый гидрогель, модифицированный солью винной или лимонной кислоты.

Материал и методы

В работе использовали денатурированный коллаген (ДК) I типа компании First Alive Collagen (Россия). Для получения гелей 120 г ДК растворяли в 400 мл дистиллированной воды при температуре 80 °C. К 25 мл полученного раствора приливали 25 мл одного из следующих растворов: дистиллированная вода (контроль, ДК), 80 мМ тартрата натрия (ДК + ТН) или 80 мМ цитрата натрия (ДК + ЦН). После перемешивания растворы заливали в силиконовые формы (длина 12 см, ширина 8 см) и высушивали при 80 °C в течение 12 ч, затем полученные ксерогели дополнительно выдерживали при 150 °C в течение 16 ч [15].

Для оценки интенсивности биodeградации ксерогелей в условиях *in vitro* образцы помещали в лунки 6-луночных планшетов и добавляли 7 мл раствора Хенкса. Образцы инкубировали 24 ч при 36 °C, после чего оценивали их механические свойства с помощью анализатора текстуры TX-700 (Lamy Rheology Instruments, Франция) с использованием тензодатчика массой 5000 г и программного обеспечения RheoTex. Испытания проводили при комнатной температуре. Регидратированные образцы в виде пленок толщиной $1,5 \pm 0,1$ мм прокалывали плоским алюминиевым зондом диаметром 2 мм. Выбраны следующие экспериментальные условия: скорость пре-теста и пост-теста – 5 мм/с, скорость деформации – 1 мм/с, расстояние движения зонда – 4 мм.

Оценку биосовместимости проводили в условиях *in vitro* с использованием фибробластов человека (HdFb d281), полученных из банка клеточных культур УНУ «Коллекция клеточных культур» ЦКП Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. Предварительно обеззараженные 30%-м спиртом и УФ-облучением образцы ксерогелей (10×10 мм) помещали в 25 см² культуральный флакон и регидратировали в культуральной среде, после чего на поверхность гидрогелей по капельно вносили суспензию фибробластов (200 мкл, 1×10^6 клеток/мл). Затем во флаконы дополнительно вносили суспензию фибробластов (6 мл, 5×10^5 клеток/мл). Для каждого образца выполняли пять повторов. Инкубировали 96 ч при стандартных условиях (37 °C, 5 % CO₂).

Во всех экспериментах, где не указано иное, использовали питательную среду DMEM-F12, содержащую 10 % фетальной бычьей сыворотки и 1%-й раствор пенициллина-стрептомицина.

Через 96 ч фрагменты гидрогелей аккуратно извлекали из культуральных флаконов и помещали в лунки 6-луночных культуральных планшетов, после чего обрабатывали флуоресцентным красителем кальцеин АМ согласно протоколу производителя (Calcein AM Cell Viability Assay Kit, Servicebio, Китай). Для морфометрии фибробластов на поверхности гидрогелей использовали инвертированный люминесцентный микроскоп и программное обеспечение Leica Application Suite (Leica Microsystems GmbH, Германия).

Кондиционированную среду из флаконов сливали в стерильные центрифужные пробирки на 1,5 и 50 мл, после чего пробирки на 1,5 мл замораживали (–20 °C) и использовали для оценки концентрации коллагена и фибронектина. Адгезированные клетки трижды промывали стерильным фосфатно-солевым буфером Дульбекко (DPBS), после чего снимали с использованием стерильного раствора трипсин-версена (3 мл) и сливали в 50 мл пробирки с соответствующей кондиционированной средой. Затем пробирки центрифугировали 8 мин при 1800 об/мин, надосадочную жидкость сливали, в пробирки вносили 3 мл DPBS и ресуспендировали клеточный осадок.

Количество живых, апоптотических и мертвых клеток в популяциях фибробластов определяли методом проточной цитометрии с использованием цитофлуориметра BD FACSCanto II (Becton Dickinson and Company, США) и коммерческого набора (FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit, Pharmingen, США). Для оценки количества коллагена типа I альфа-1 (COL1A1) и фибронектина, продуцируемых фибробластами, использовали ИФА-наборы (Cloud-Clone Corp.) с соответствующими серийными номерами SEA350Hu и SEA037Hu. Оптическую плотность растворов измеряли при 450 нм на планшетном фотометре iMark (Bio-Rad Laboratories, США). Для каждого образца выполняли по пять повторов.

Полученные данные обрабатывали с помощью программ Statistica 10, SPSS версии 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, США) и Microsoft Excel 2007. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Значимость различий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для попарных сравнений применяли апостериорный критерий Тьюки. При сравнении выборочных средних, имеющих нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты

Установлено, что внесение в состав ДК соли винной кислоты повышает механическую прочность гидрогеля на 40 %, внесение соли лимонной кислоты не изменяет величину показателя (рис. 1), при этом обе соли увеличивают устойчивость гидрогелей к биодеградации в растворе Хенкса. Так, если прочность ДК через 24 ч инкубации в среде солей Хенкса статистически значимо снижается, то прочность гидрогелей, содержащих соль винной (ДК + ТН) или лимонной (ДК + ЦН) кислоты, также уменьшается, но к концу периода инкубации превышает значения гидрогеля ДК (см. рис. 1).

Оценивали способность гидрогелей поддерживать рост и пролиферативную активность фибробластов, адгезированных на их поверхности. В контроле через 96 ч инкубации количество

клеток на поверхности культурального пластика составляло 68 ± 7 на 200 мкм²; все фибробласты приобретали веретеновидную форму, характерную для клеток этого фенотипа (рис. 2, а, б). При инкубации фибробластов на поверхности гидрогеля ДК морфология клеток и их количество (54 ± 11 на 200 мкм²) были сопоставимы с контролем. Интенсивная флуоресценция клеток в результате гидролиза кальцеина АМ эндогенными эстеразами указывает на сохранение фибробластами метаболически активного состояния (рис. 2, в, г). Количество, морфология и метаболическая активность фибробластов, адгезированных на поверхности гидрогелей ДК + ТН и ДК + ЦН, сопоставимы с таковыми в контроле и на исходном гидрогеле ДК. Все клетки также находятся в метаболически активном состоянии (рис. 2, д–з). При внесении в культуральную среду ДК, ДК + ТН и ДК + ЦН изменений в соотношении количе-

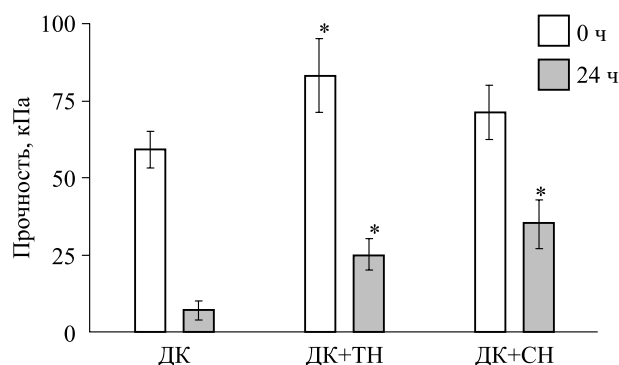


Рис. 1. Механические свойства исследуемых гидрогелей до и после 24-часовой инкубации в растворе Хенкса; * – отличие от прочности образца ДК статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. 1. Mechanical properties of hydrogel from denatured collagen (ДК), denatured collagen containing sodium tartrate (ДК + ТН) and denatured collagen containing sodium citrate (ДК + СН) before and after Hanks' balanced salt solution incubation; * $p < 0.05$ compared to the strength of denatured hydrogel sample

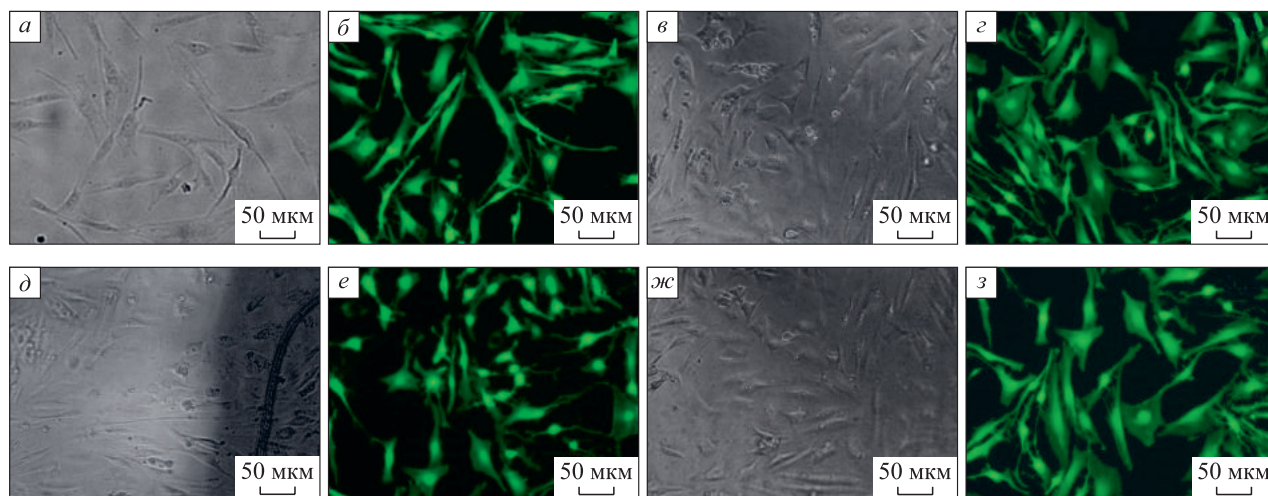


Рис. 2. Фибробласты человека через 96 ч культивирования на поверхности культурального пластика (а, б), гидрогелей из ДК (в, г), ДК + ТН (д, е) и ДК + СН (ж, з). Световая (а, в, д, ж) и люминесцентная микроскопия (б, г, е, з), окрашивание кальцеином АМ, увеличение 200×

Fig. 2. Human fibroblasts after 96 h of cultivation on the surface of culture plastic (а, б), hydrogels made of denatured collagen (в, г), denatured collagen containing sodium tartrate (д, е), and denatured collagen containing sodium citrate (ж, з). Light (а, в, д, ж) and fluorescence microscopy (б, г, е, з), calcein AM staining, magnification 200×

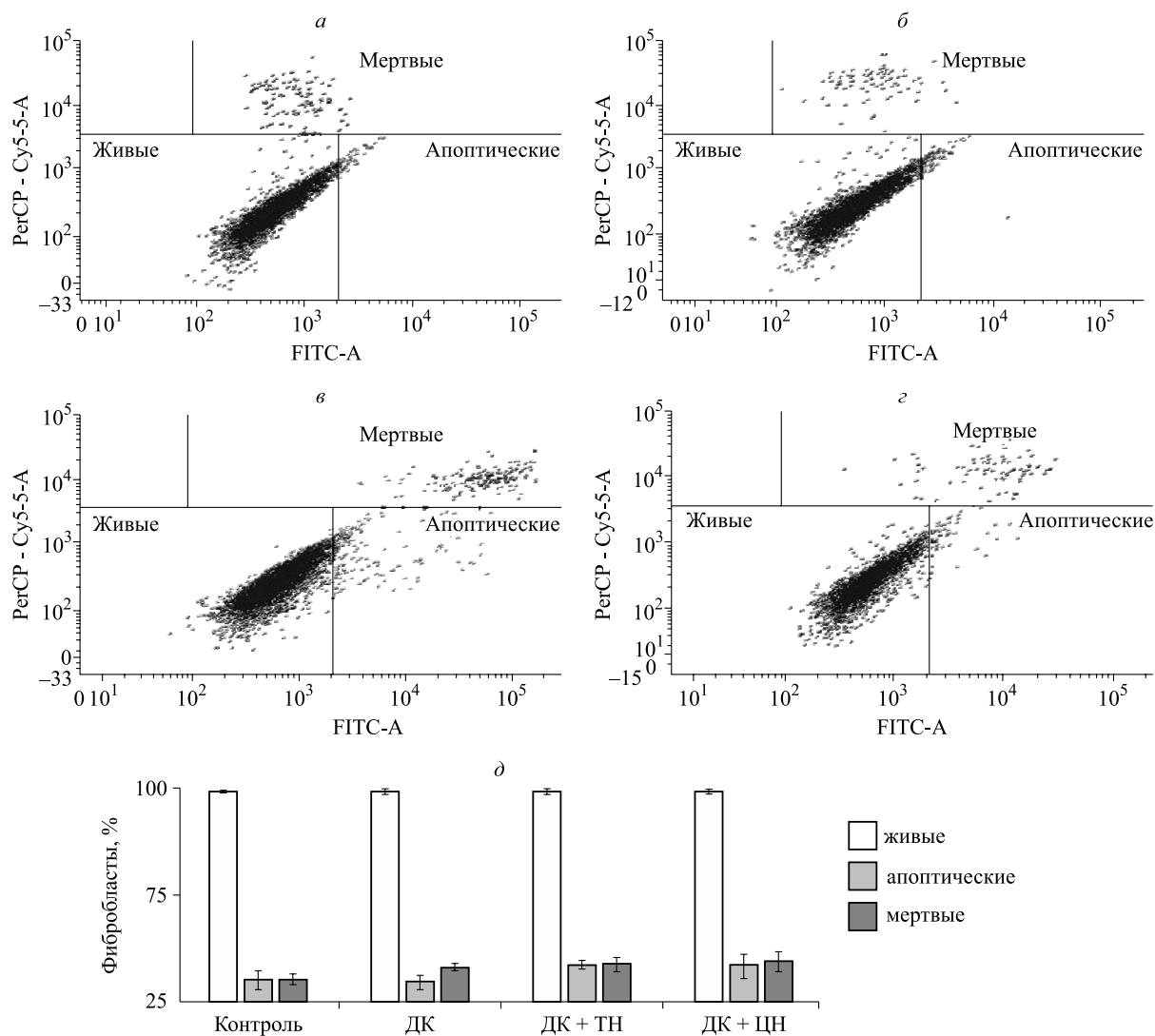


Рис. 3. Количество живых, апоптотических и мертвых фибробластов человека через 96 ч инкубации: контроль (а), с гидрогелем из ДК (б), с гидрогелем из ДК + ТН (в), с гидрогелем из ДК + ЦН (г), сравнительное соотношение (д)

Fig. 3. Number of living, apoptotic, and dead human fibroblasts after 96 h of incubation: control (a), with hydrogel from denatured collagen (ДК) (б), with hydrogel from denatured collagen containing sodium tartrate (ДК + ТН) (в), with hydrogel from denatured collagen containing sodium citrate (ДК + ЦН) (г), comparative ratio (д)

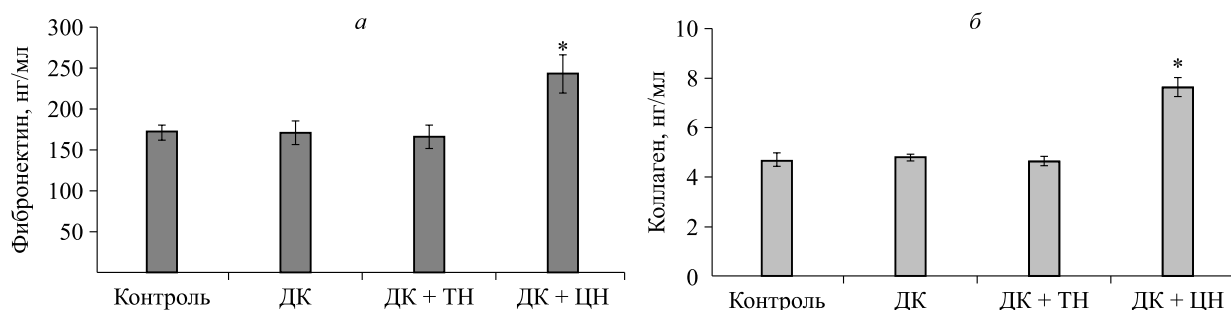


Рис. 4. Концентрация фибронектина (а) и COL1A1 (б) в кондиционированной среде через 96 ч совместной инкубации фибробластов человека с гидрогелями из ДК, ДК + ТН и ДК + ЦН; * – отличие от величины соответствующего показателя в контроле статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. 4. The concentration of fibronectin (а) and collagen type I alpha 1 (б) in the conditioned medium after 96 h of co-incubation of human fibroblasts with hydrogels of denatured collagen (ДК), denatured collagen containing sodium tartrate (ДК + ТН) and denatured collagen containing sodium citrate (ДК + ЦН); * – $p < 0.05$ compared to control

ства живых, апоптотических и мертвых клеток по сравнению с контролем не происходило (рис. 3).

На заключительном этапе исследования оценивали содержание COL1A1 и фибронектина в кондиционированных средах через 96 ч инкубации фибробластов с гидрогелями (рис. 4). В средах, полученных после совместной инкубации фибробластов с ДК и ДК+ТН, концентрация фибронектина и COL1A1 не отличалась от контрольной, при инкубации фибробластов с ДК + ЦН статистически значимо увеличивалась (на 40 и 62 % соответственно). Учитывая, что количество клеток в оцениваемых группах сопоставимо, а также что все они находились в жизнеспособном состоянии, можно предположить, что гидрогель ДК + ЦН стимулирует образование белков межклеточного матрикса фибробластами человека.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что модификация коллагенового гидрогеля солями трикарбоновых кислот позволяет получить гидрогелевые биоматериалы с повышенными прочностными характеристиками, устойчивые к биodeградации *in vitro*. Полученные модифицированные формы гидрогелей не оказывают токсического действия в отношении фибробластов человека и способны поддерживать их рост и пролиферативную активность на своей поверхности *in vitro*. Выявлена способность ДК + ЦН стимулировать продукцию фибробластами белков межклеточного матрикса *in vitro*.

Обсуждение

В проведенном исследовании для дополнительной стабилизации гидрогелей использовали высокотемпературную обработку. Сочетание химической сшивки трикарбоновыми кислотами и высокотемпературного воздействия – достаточно популярный метод стабилизации полипептидных коллагеновых цепей, применяемый, например, при создании электропрядных нановолоконных конструкций [15, 16], которые, однако, не всегда подходят для восполнения значительных объемов утраченной ткани. Кроме того, при изготовлении таких изделий предъявляются особые требования к физико-химическим свойствам используемых компонентов, необходимо дорогостоящее оборудование, специальные помещения и высококвалифицированный персонал. Изготовление биоматериалов методом литья в формы заданного размера менее требовательно как в отношении оборудования, так и в отношении состава и физико-химических свойств используемых компонентов. Также метод литья позволяет изготавливать

биоматериалы с переменным композитным составом, структурно-механическими свойствами, а также различной формы и размеров [17].

Результаты данного исследования демонстрируют, что модификация коллагенового гидрогеля цитратом натрия пролонгирует биodeградацию гидрогеля в растворе Хенкса. Кроме того, в отличие от лимонной кислоты [9], применение цитрата натрия позволяет получить гидрогель, способный адгезировать на своей поверхности фибробласты и поддерживать их пролиферативную активность на высоком уровне. В отличие от винной кислоты [9], внесение тартрата натрия в состав коллагенового гидрогеля усиливает его механическую прочность. Полученные результаты согласуются с данными литературы [14] и указывают на перспективность использования соли винной кислоты для создания биоматериалов с заданными функциональными свойствами.

Отдельно следует отметить выявленную способность коллагенового гидрогеля, модифицированного цитратом натрия, активировать функциональную активность фибробластов *in vitro*, а именно секрецию фибробластами COL1A1 и фибронектина. Из данных литературы известно, что цитрат натрия в составе биоматериалов способен стимулировать метаболическую активность клеток, в том числе выработку ими коллагена [18–20]. Можно предположить, что стимуляция функциональной активности фибробластов ДК + ЦН также может быть обусловлена вовлечением дополнительного количества цитрата в цикл трикарбоновых кислот и образованием дополнительного количества молекул АТФ.

Несмотря на полученные результаты, демонстрирующие перспективность применения ТН и ЦН для модификации биофункциональных свойств коллагеновых гидрогелей, требуется проведение дополнительных исследований. Например, нерегулируемое увеличение продукции белков внеклеточного матрикса может провоцировать фиброзные заболевания [21, 22]. Имплантация тканеинженерных конструкций или применение гидрогелей в виде раневого покрытия подразумевает их взаимодействие с клетками иммунной системы (системные моноциты, резидентные макрофаги, тучные клетки и др.) и с растворимыми факторами (белки системы комплемента и межтканевой жидкости, цитокины и т.д.) [23]. Характер такого взаимодействия будет определять реакцию на инородное тело, биodeградацию и эффективность репаративной регенерации тканей.

Заключение

Полученные результаты дополняют данные литературы и демонстрируют, что ТН и ЦН повышают устойчивость коллагенового гидрогеля к биодegradации, сохраняя при этом его способность поддерживать адгезию и пролиферативную активность фибробластов. Применение в качестве сшивающих агентов ТН и ЦН позволяет регулировать функциональный ответ клеток, а именно продукцию фибробластами белков внеклеточного матрикса – коллагена I типа и фибронектина. Контроль избыточной активации фибробластов и нерегулируемого отложения белков внеклеточного матрикса представляет интерес как при разработке эффективной стратегии решения проблемы чрезмерного разрастания соединительной ткани, так и при ингибировании фиброзной инкапсуляции имплантируемых биоматериалов.

Список литературы / references

1. Ratnatilaka Na Bhuket P., Li Y., Yu S.M. From collagen mimetics to collagen hybridization and back. *Acc. Chem. Res.* 2024;57(12):1649–1657. doi: 10.1021/acs.accounts.3c00772
2. Amirrah I.N., Lokanathan Y., Zulkiflee I., Wee M.F.M.R., Motta A., Fauzi M.B. A comprehensive review on collagen type I development of biomaterials for tissue engineering: from biosynthesis to bioscaffold. *Biomedicines*. 2022;10(9):2307. doi: 10.3390/biomedicines10092307
3. Salvatore L., Gallo N., Natali M.L., Terzi A., Sannino A., Madaghiele M. Mimicking the hierarchical organization of natural collagen: toward the development of ideal scaffolding material for tissue regeneration. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021;9:644595. doi: 10.3389/fbioe.2021.644595
4. Li X., Zhang Q., Yu S.M., Li Y. The chemistry and biology of collagen hybridization. *J. Am. Chem. Soc.* 2023;145(20):10901–10916. doi: 10.1021/jacs.3c00713
5. Pires Figueiredo M., Rodríguez-Fernández S., Copes F., Mantovani D. Review of collagen type I-based hydrogels: focus on composition-structure-properties relationships. *NPJ Biomed. Innov.* 2025;2(1):16. doi: 10.1038/s44385-025-00018-w
6. Castro-Muñoz R., Boczkaj G. Paving the way for green cross-linker substances for the fabrication of polymer membranes – a review. *Curr. Opin. Chem. Eng.* 2025;47:101097. doi: 10.1016/j.coche.2025.101097
7. Jayachandran B., Parvin T.N., Alam M.M., Chanda K., Mm B. Insights on chemical crosslinking strategies for proteins. *Molecules*. 2022;27(23):8124. doi: 10.3390/molecules27238124
8. Xu H., Shen L., Xu L., Yang Y. Low-temperature crosslinking of proteins using non-toxic citric acid in neutral aqueous medium: Mechanism and kinetic study. *Ind. Crop. Prod.* 2015;74:234–240. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.05.010
9. Еремин П.С., Рожкова Е.А., Марков П.А. Модификация и характеристика биофункциональных свойств коллагенсодержащих ксерогелей медицинского назначения: результаты экспериментального исследования. *Вестн. восстанов. мед.* 2025;24(3):29–37. doi: 10.38025/2078-1962-2025-24-3-29-37
10. Eremin P.S., Rozhkova E.A., Markov P.A. Modification and characteristics of biofunctional properties of collagen-containing xerogels for medical purposes: an experimental study results. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2025;24(3):29–37. [In Russian]. doi: 10.38025/2078-1962-2025-24-3-29-37
10. Singh P., Baisthakur P., Yemul O.S. Synthesis, characterization and application of crosslinked alginate as green packaging material. *Heliyon*. 2020;6(1):e03026. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03026
11. Díaz-Carrasco F., Benito E., García-Martín M.G., de-Paz M.V. Closed-loop biomaterial design: Diels-Alder hydrogels from renewable polymers for biomedical devices. *Int. J. Biol. Macromol.* 2025;323(Pt 2):147146. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.147146
12. Rajan M., Murugan M., Ponnammam D., Sadasivuni K.K., Munusamy M.A. Poly-carboxylic acids functionalized chitosan nanocarriers for controlled and targeted anti-cancer drug delivery. *Biomed. Pharmacother.* 2016;83:201–211. doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.026
13. Shao Z., Shen D., Fan F., Sun X., Ding J., Fang Y., Li P. Facile synthesis of chitosan-tartaric acid biosorbents for removal of Cu(II) and Cd(II) from water and tea beverages. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023;241:124533. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124533
14. Zhao Y., Zhang L., Zhou X., Xu H., Li X., Wang D., Chen C., Wang J., Wang L., Wang W. Tuning the shell structure of peptide nanotubes with sodium tartrate: From monolayer to bilayer. *J. Colloid. Interface Sci.* 2022;608(Pt 2):1685–1695. doi: 10.1016/j.jcis.2021.10.023
15. Cumming M.H., Leonard A.R., LeCorre-Bordes D.S., Hofman K. Intra-fibrillar citric acid crosslinking of marine collagen electrospun nanofibres. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018;114:874–881. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.180
16. Uranga J., Nguyen B.T., Si T.T., Guerrero P., de la Caba K. The effect of cross-linking with citric acid on the properties of agar/fish gelatin films. *Polymers*. 2020;12(2):291. doi: 10.3390/polym12020291
17. Марков П.А., Еремин П.С., Торлопов М.А., Мартаков И.С., Михайлов В.И. Биофункционализация альгинатного гидрогеля магнитными наночастицами: результаты экспериментального исследования.

вания. *Вестн. восстанов. мед.* 2025;24(4):121–129. doi: 10.38025/2078-1962-2025-24-4-121-129

Markov P.A., Eremin P.S., Torlopov M.A., Martakov I.S., Mikhailov V.I. Use of magnetic nanoparticles for biofunctionalization of alginate hydrogel: experimental study findings. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny = Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2025;24(4):121–129. [In Russian]. doi: 10.38025/2078-1962-2025-24-4-121-129

18. Lertwimol T., Sonthithai P., Hankamolsiri W., Kaewkong P., Uppanan P. Development of chondrocyte-laden alginate hydrogels with modulated microstructure and properties for cartilage regeneration. *Biotechnol. Prog.* 2023;39(2):e3322. doi: 10.1002/btpr.3322

19. Perut F., Graziani G., Columbaro M., Caudarella R., Baldini N., Granchi D. Citrate supplementation restores the impaired mineralisation resulting from

the acidic microenvironment: an in vitro study. *Nutrients*. 2020;12(12):3779. doi: 10.3390/nu12123779

20. Liu Q., Xue Y., Guo J., Tao L., Zhu Y. Citrate: a key signalling molecule and therapeutic target for bone remodeling disorder. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2025;15:1512398. doi: 10.3389/fendo.2024.1512398

21. Lin H., Wang X., Chung M., Cai S., Pan Y. Direct fibroblast reprogramming: an emerging strategy for treating organic fibrosis. *J. Transl. Med.* 2025;23(1):240. doi: 10.1186/s12967-024-06060-3

22. Mishra T., Wairkar S. Pathogenesis, attenuation, and treatment strategies for keloid management. *Tissue Cell*. 2025;94:102800. doi: 10.1016/j.tice.2025.102800

23. Luttkhuizen D.T., Harmsen M.C., van Luyn M.J. Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction. *Tissue Eng.* 2006;12(7):1955–1970. doi: 10.1089/ten.2006.12.1955

Сведения об авторах:

Марков Павел Александрович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4803-4803, e-mail: p.a.markov@mail.ru
Еремин Петр Серафимович, ORCID: 0000-0001-8832-8470, e-mail: ereminps@gmail.com

Information about the authors:

Pavel A. Markov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4803-4803, e-mail: p.a.markov@mail.ru
Petr S. Eremin, ORCID: 0000-0001-8832-8470, e-mail: ereminps@gmail.com

Поступила в редакцию 14.10.2025

После доработки 14.01.2026

Принята к публикации 02.07.2026

Received 14.10.2025

Revision received 14.01.2026

Accepted 02.07.2026

Рост и формообразование большеберцовой кости при ее повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа и коррекция последствий перелома при помощи местного и системного источников кальция

Н.А. Мосягина¹, Д.А. Астраханцев¹, В.И. Лузин¹, В.Н. Морозов²

¹Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России
291045, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, 1г

²Белгородский государственный университет
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Резюме

Цель исследования – установить в эксперименте изменения темпов роста большеберцовой кости при ее повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа, а также при использовании системного и местного источников кальция в данных экспериментальных условиях. **Материал и методы.** Исследование проведено на 168 самках нелинейных крыс, распределенных на семь групп. Группу 1 составляли интактные животные, группу 2 – животные с симптомами сахарного диабета, вызванного адипогенной диетой, в группе 3 крысам без диабета моделировался повторный перелом в виде дефектов бедренной и большеберцовой костей, нанесенных последовательно с промежутком в 60 дней. В группах 4–7 повторный перелом моделировался у животных с диабетом, при этом крысам группы 4 коррекция не проводилась, животным группы 5 назначался препарат кальция Кальцемин Адванс, животным группы 6 имплантировался гидроксипатитный материал ОК-015 в область дефекта большеберцовой кости, а в группе 7 применялось сочетание обоих корректоров. **Результаты и их обсуждение.** У животных с повторным переломом на фоне диабета отмечалось значительное угнетение темпов роста большеберцовой кости по сравнению с животными без диабета. При назначении препарата Кальцемин Адванс происходило восстановление темпов роста кости, более выраженное на ранних сроках наблюдения, при имплантации материала ОК-015, а также при сочетанном применении имплантатов и препарата Кальцемин Адванс – во все сроки наблюдения. В последнем случае отмечались статистически значимые отличия и от группы с имплантатами – на 15-е сутки длина кости и ширина проксимального эпифиза увеличились на 3,00 и 3,65 % соответственно. **Заключение.** Повторный перелом на фоне сахарного диабета оказывает выраженное негативное влияние на темпы роста большеберцовой кости. Применение системного и местного источников кальция приводит к восстановлению темпов роста кости, более выраженное при применении местного источника. Сочетание обоих способов коррекции является наиболее эффективным.

Ключевые слова: сахарный диабет, повторный перелом, большеберцовая кость, крысы, Кальцемин Адванс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Мосягина Н.А., e-mail: mosyaginan@bk.ru

Для цитирования. Мосягина Н.А., Астраханцев Д.А., Лузин В.И., Морозов В.Н. Рост и формообразование большеберцовой кости при ее повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа и коррекция последствий перелома при помощи местного и системного источников кальция. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):86–92. doi: 10.18699/SSMJ20260409

Growth and formation of the tibia after its repeated fracture in the background of type 2 diabetes and correction of fracture sequelae with local and systemic calcium sources

N.A. Mosyagina¹, D.A. Astrakhantsev¹, V.I. Luzin¹, V.N. Morozov²

¹ Saint Luka Lugansk State Medical University of Minzdrav of Russia
291045, Lugansk, quarter 50-letiya oborony Luganska, 1g

² Belgorod State University
308015, Belgorod, Pobedy st., 85

Abstract

The aim of the study was to determine changes in growth rate of the tibia after repeated fracture in type 2 diabetes, and after application of systemic and local calcium sources under these experimental conditions. **Material and methods.** The study involved 168 female outbred rats distributed into 7 groups. Group 1 comprised intact animals, group 2 – animals with symptoms of type 2 diabetes caused by adipogenic diet, group 3 comprised non-diabetic rats with a repeated fracture modeled as femoral and tibial defects applied sequentially within 60-day space. In groups 4–7 repeated fracture was modeled in diabetic animals; group 4 rats received no treatment, group 5 animals were treated with calcium preparation Calcemin Advance, group 6 animals had hydroxyapatite material OK-015 implanted in the defect area, and in group 7 animals, combination of both correctors was applied. **Results and discussion.** In diabetic animals with repeated fracture a significant inhibition of tibia growth rate compared to non-diabetic animals was observed. Calcemin Advance administration resulted in restoration of bone growth rate, more pronounced at early observation terms. After implantation of material OK-015, as well as after combined application of implants and Calcemin Advance, growth rate restored in all terms of observation; in the latter case, statistically significant differences were also noted from the group with implants: on the 15th day, the bone length and the width of the proximal epiphysis increased by 3.00 and 3.65%, respectively. **Conclusions.** Repeated fracture in diabetes exerts a pronounced negative effect on the tibia growth rate. Application of systemic and local calcium sources leads to restoration of bone growth rate, more pronounced with the application of a local source. The combination of both correction methods was the most effective.

Key words: diabetes mellitus, repeated fracture, tibia, rats, Calcemin Advance.

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

Correspondence author. Mosyagina N.A., e-mail: mosyaginan@bk.ru

Citation. Mosyagina N.A., Astrakhantsev D.A., Luzin V.I., Morozov V.N. Growth and formation of the tibia after its repeated fracture in the background of type 2 diabetes and correction of fracture sequelae with local and systemic calcium sources. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):86–92. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260409

Введение

Сахарный диабет 2 типа оказывает сложное воздействие на множество органов и систем, результатом которого, в частности, является патология костной ткани. К неблагоприятным эффектам диабета на костную ткань можно отнести нарушения выработки паратиреоидного гормона и витамина D, развитие системной воспалительной реакции, гиперпродукцию активных форм кислорода вкупе со снижением активности антиоксидантной системы, а также уменьшение реабсорбции кальция в почках, приводящее к избыточному выведению кальция и фосфора. Прямое и косвенное воздействие диабета на костную ткань приводит к падению количества остеобластов, снижению минерализации костной ткани, повышению количества остеокластов, угнетению активности эпифизарного хряща и нарушениям синтеза коллагена. Результатом таких воздействий является нарушение ростовых процессов в костях [1]. Вышеописанные изменения, в свою очередь, приводят к развитию риска переломов [2]. Перелом,

даже при отсутствии диабета, вызывает системную потерю костной ткани [3]; наличие диабета в момент травмы выступает дополнительным отягчающим фактором. Поскольку эти факторы сохраняются и после сращения, риск повторного перелома остается высоким, а его консолидация будет протекать в неблагоприятных условиях. Исследования, посвященные росту и формированию большеберцовой кости после ее повторного перелома на фоне сахарного диабета 2 типа, в литературе отсутствуют.

Цель исследования – установить в эксперименте изменения темпов роста большеберцовой кости при ее повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа, а также при использовании системного и местного источников кальция в данных экспериментальных условиях.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 168 самках нелинейных лабораторных крыс с исходной массой тела 155–160 г. Содержание животных и все не-

обходимые манипуляции и воздействия проводились в соответствии с международными рекомендациями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (1986 г.), с Директивой Совета Европейских сообществ от 22 сентября 2010 г. (2010/63/EU) по уходу за лабораторными животными, а также с правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ согласно «Принципам надлежащей лабораторной практики» (ГОСТ Р 33044-2014, 2015) и приказу «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (Минздрав РФ, № 199-н от 01.04.2016). Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, выписка из протокола заседания № 3 от 21.11.2023.

Все животные исходно распределялись на две группы, одна из которых (120 особей) в течение 60 суток до первого оперативного вмешательства получала адипогенную диету, представлявшую собой добавки в стандартный рацион сахарозы (20 % от суточной калорийности) и топленого свиного сала (40 % от суточной калорийности) [4]; диета длилась до завершения эксперимента. Контроль гликемии проводился на 15-е, 30-е, 45-е и 55-е сутки при помощи глюкометра OneTouch Ultra (Johnson and Johnson, США). Удовлетворительным считался уровень глюкозы в крови выше 6,0 ммоль/л при нормальных показателях для самок крыс 4,2 ммоль/литр. На 60-е сутки животным проводился оральная глюкозотолерантный тест – внутривенно вводили 20%-й раствор глюкозы (2 г/кг массы тела) с последующим измерением содержания глюкозы натошак через 15, 30, 60 и 120 минут. При взвешивании животных также рассчитывался индекс Ли для крыс по формуле:
$$\text{Индекс Ли} = \frac{100 \times \sqrt[3]{\text{Масса тела животного (г)}}}{\text{Длина тела животного (см)}}$$
. Значение индекса, превышающее 310, являлось свидетельством развития ожирения. В дальнейшем в забранной при выведении животных из эксперимента крови определяли концентрацию глюкозы, а также общего холестерина и триацилглицеридов с целью выявления признаков дислипидемии. У крыс, получавших адипогенную диету, во всех случаях отмечались умеренная стойкая гипергликемия, ожирение и дислипидемия, что может свидетельствовать о начальных этапах развития сахарного диабета и формировании условий, достаточных для развития осложнений при заживлении переломов. Вторая группа (48 особей) адипогенную диету не получала.

В дальнейшем животные были распределены на группы по 6 особей в каждой [5]. Группу 1 составляли интактные крысы. В группе 2 животные находились на адипогенной диете, назначенной ранее; оперативные вмешательства животным этой группы не проводились. У животных группы 3 (группа без диабета) моделировали повторный перелом путем последовательного нанесения дефектов в бедренную и большеберцовую кости под общей ингаляционной анестезией хлороформом. По истечении 60 суток после начала адипогенной диеты выполняли дефект бедренной кости в виде несквозного отверстия диаметром 2 мм на границе дистального метафиза и диафиза кости при помощи стоматологического твердосплавного бора соответствующего диаметра, установленного в низкоскоростной угловой наконечник, область сверления промывали стерильным 0,9%-м раствором NaCl для удаления продуктов сверления. По прошествии 60 дней, отведенных для заживления дефекта бедренной кости, наносили сквозной дефект большеберцовой кости на границе проксимального метафиза и диафиза. В обоих случаях место для дефекта было выбрано таким образом, чтобы при наличии перелома функциональная нагрузка на кость сохранялась. Отсчет сроков наблюдения начинался с момента второго оперативного вмешательства. В группах 4 и 5 проводились манипуляции, идентичные выполняемым крысам группы 3, однако использовались животные с диабетом, при этом в группе 5 в качестве корректора использовался препарат кальция 4 поколения Кальцецин Адванс в терапевтической дозировке, вводимый внутривенно при помощи зонда. В группе 6 животным с диабетом и переломами дефект большеберцовой кости во время операции заполнялся биогенным гидроксипатитным материалом ОК-015 без примесей, крысам группы 7 имплантировался материал ОК-015 в большеберцовую кость и одновременно назначался препарат Кальцецин Адванс внутрь при помощи зонда.

Животные содержались в условиях вивария с неограниченным доступом к пище и воде. Адипогенные добавки менялись при каждом приеме пищи. Сроки наблюдения составляли 7, 15, 30 и 60 суток, начиная с момента второго оперативного вмешательства. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под общей анестезией, выделенные большеберцовые кости очищали от мягких тканей и измеряли по методике Duerst [6]: с помощью штангенциркуля с точностью измерений до 0,01 мм определяли максимальную длину, ширину проксимального эпифиза, ширину дистального эпифиза, ширину диафиза и переднезадний размер диафиза. Статистическая обработка

данных производилась при помощи программно-обеспечения MS Excel. Распределение изучаемых признаков на нормальность проверяли при помощи критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для каждой группы рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку; для сравнения между группами использовался двусторонний *T*-критерий Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

У животных группы 2 по сравнению с группой 1 отмечались признаки замедления процессов роста кости, проявляющиеся преимущественно на поздних сроках наблюдения (таблица). Максимальная длина большеберцовой кости во все сроки наблюдения уменьшалась на 1,48, 2,05, 4,82 и 6,60 %. Ширина проксимального эпифиза уменьшилась однократно на 60-е сутки на 5,56 %, дистального эпифиза – на 30-е и 60-е сутки на 11,16 и 8,85 % соответственно, диафиза – в период с 15-х по 60-е сутки на 10,49, 9,12 и 10,34 %, а переднезадний размер диафиза на 60-е сутки уменьшился на 7,79 %. При моделировании перелома у крыс без диабета (группа 3) по сравнению с интактными животными отмечаются признаки замедления ростовых процессов. Максимальная длина большеберцовой кости уменьшилась на 30-е и 60-е сутки на 3,62 и 2,19 % соответственно. Ширина проксимального и дистального эпифиза, ширина и переднезадний размер диафиза уменьшались во все сроки наблюдения – соответственно на 4,71, 6,47, 8,17 и 5,73 %; на 6,01, 12,53, 4,95 и 8,75 %; на 12,28, 11,78, 11,97 и 8,23 %; на 7,04, 7,40, 6,54 и 10,13 %.

У животных группы 4 по сравнению с группой 2 отмечается дальнейшее угнетение темпов роста большеберцовой кости. Максимальная длина на 30-е и 60-е сутки уменьшилась на 3,11 и 5,91 %. Ширина проксимального и дистального эпифиза, а также диафиза снижалась во все сроки наблюдения (соответственно на 2,47, 2,46, 2,30 и 5,12 %; на 5,96, 6,34, 10,17 и 8,46 %; на 4,40, 7,25, 8,09 и 8,62 %). Переднезадний размер диафиза уменьшился однократно на 15-е сутки (на 5,33 %). В группе 5 по сравнению с группой 3 отмечаются признаки восстановления темпов роста большеберцовой кости. Так, ширина проксимального эпифиза увеличилась на 7-е сутки на 2,53 %, ширина дистального эпифиза – в период с 7-х по 60-е сутки на 5,71, 10,29, 5,25 и 7,40 % соответственно, ширина диафиза – в период с 7-х по 30-е сутки на 8,37, 9,05 и 10,00 % соответственно. В группе 6 по сравнению с группой 3 также отмечается восстановление темпов роста кости. Макси-

мальная длина кости увеличилась на 30-е и 60-е сутки на 6,12 и 6,55 % соответственно. Ширина проксимального эпифиза во все сроки наблюдения увеличивалась на 3,32, 4,42, 7,06 и 7,14 %, ширина дистального эпифиза в период с 15-х по 60-е сутки – на 9,41, 6,08 и 7,67 %. Ширина диафиза и его переднезадний размер увеличивались во все сроки наблюдения (соответственно на 8,79, 11,93, 13,20 и 11,70 %; на 9,03, 9,38, 10,43 и 7,53 %). В группе 7 отмечались наиболее выраженные признаки восстановления темпов роста большеберцовой кости. Максимальная длина кости увеличивалась в период с 15-х по 60-е сутки на 4,76, 9,30 и 7,87 % соответственно, остальные показатели (ширина проксимального и дистального эпифиза, ширина диафиза и переднезадний размер) увеличивались во все сроки наблюдения: соответственно на 4,11, 5,52, 5,34 и 7,61 %; на 6,29, 13,53, 9,94 и 10,68 %; на 11,30, 12,76, 14,00 и 8,68 %; на 8,06, 8,12, 8,90 и 11,14 %. При сравнении показателей групп 6 и 7 отмечается однократное увеличение максимальной длины кости и ширины ее дистального эпифиза на 15-е сутки – на 3,00 и 3,65 % соответственно.

Обсуждение

У интактных животных отмечается активный рост исследуемой кости, как продольный, так и аппозиционный, что выражается в постоянном увеличении всех показателей остеометрии. Такая динамика является характерной для интактных животных. У животных с диабетом без перелома отмечаются признаки замедления роста кости, развивающиеся преимущественно на поздних сроках наблюдения. При этом нарушения продольного роста происходят несколько раньше, нежели нарушения аппозиционного роста. Возможно, это связано с более быстрым развитием угнетения активности хондроцитов зоны гипертрофии [7], чем комплексных изменений ремоделирования в костной ткани диафиза. При моделировании повторного перелома замедление роста кости отмечалось на ранних сроках эксперимента. При переломе темп продольного роста кости может возрастать [8], а поврежденная кость способна адаптироваться к последствиям перелома [9], однако данные процессы проходят на фоне существующего остеопороза и иных последствий первого перелома. Ранние и стойкие нарушения аппозиционного роста следует также отнести к влияниям процессов заживления перелома в условиях остеопороза. Наиболее выраженным было замедление темпов роста большеберцовой кости при моделировании повторного перелома на фоне сахарного диабета 2 типа. Здесь отмечалось

Результаты остеометрии большеберцовой кости крыс в зависимости от вида воздействия и длительности наблюдения ($X \pm Sx$)

Results of the tibia gross morphometry in rats depending on exposure and duration of observation ($X \pm Sx$)

Группа	Срок, сут	Максимальная длина, мм	Ширина проксимального эпифиза, мм	Ширина дистального эпифиза, мм	Ширина диафиза, мм	Переднезадний размер диафиза, мм
1	7	38,69±0,42	6,80±0,08	3,96±0,07	2,85±0,08	3,55±0,09
	15	38,98±0,39	6,95±0,05	4,15±0,03	2,97±0,07	3,65±0,09
	30	39,73±0,35	7,10±0,08	4,24±0,06	3,09±0,07	3,67±0,07
	60	41,15±0,20	7,20±0,07	4,37±0,06	3,16±0,05	3,85±0,08
2	7	38,12±0,12*	6,70±0,06	3,92±0,03	2,64±0,07	3,43±0,07
	15	38,38±0,10*	6,88±0,05	4,13±0,07	2,66±0,08*	3,57±0,05
	30	37,82±0,09*	6,91±0,08	3,77±0,04*	2,81±0,06*	3,48±0,08
	60	38,43±0,09*	6,80±0,08*	3,98±0,08*	2,83±0,04*	3,55±0,05*
3	7	38,02±0,22	6,48±0,04*	3,72±0,04*	2,50±0,04*	3,30±0,07*
	15	38,16±0,31	6,50±0,04*	3,63±0,06*	2,62±0,03*	3,38±0,04*
	30	38,29±0,25*	6,52±0,05*	4,03±0,07*	2,72±0,04*	3,43±0,05*
	60	40,25±0,10*	6,79±0,05*	3,99±0,05*	2,90±0,08*	3,46±0,05*
4	7	38,01±0,20	6,32±0,05**	3,50±0,06**	2,39±0,04**	3,10±0,05*
	15	38,17±0,30*	6,34±0,04**	3,40±0,04**	2,43±0,03**	3,20±0,06**
	30	38,30±0,29**	6,37±0,05**	3,62±0,04**	2,50±0,04**	3,26±0,06*
	60	38,87±0,37**	6,44±0,04**	3,65±0,08**	2,65±0,04**	3,32±0,07*
5	7	37,78±0,50	6,48±0,04*^	3,70±0,04*^	2,59±0,06*^	3,29±0,05*^
	15	37,95±0,41	6,43±0,08*	3,75±0,06*^	2,65±0,05*^	3,39±0,05*
	30	38,05±0,33*	6,52±0,06*	3,81±0,06*^	2,75±0,09*^	3,40±0,08*
	60	38,64±0,70*	6,60±0,07*	3,92±0,05*^	2,83±0,09*	3,50±0,09*
6	7	38,04±1,88	6,53±0,05*^	3,60±0,07*	2,60±0,07^	3,38±0,04^
	15	38,16±0,45	6,62±0,09*^	3,72±0,06*^	2,72±0,06*^	3,50±0,08^
	30	39,37±0,43^	6,82±0,07*^	3,84±0,03*^	2,83±0,07*^	3,60±0,05^
	60	40,35±0,35^	6,90±0,05*^	3,93±0,07*^	2,96±0,05*^	3,57±0,05*^
7	7	38,02±0,07	6,58±0,06*^	3,72±0,07*^	2,66±0,05^	3,35±0,08^
	15	39,15±0,30^	6,69±0,06*^	3,86±0,04*^	2,74±0,06*^	3,46±0,05^
	30	40,55±0,18^	6,71±0,08*^	3,98±0,03*^	2,85±0,07^	3,55±0,07^
	60	40,85±0,40^&	6,93±0,08*^	4,04±0,05*^&	2,88±0,06*^	3,69±0,08*^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы 1, # – группы 3, ^ – группы 4, & – группы 6.

снижение как продольного, так и аппозиционно-го роста по сравнению не только с интактными животными, но и с животными с повторным переломом без диабета. При этом если у животных без диабета отмечались незначительные признаки восстановления темпов роста, то у животных с диабетом таковые отсутствовали: поскольку данное заболевание оказывает негативное влияние как на костную ткань, так и на процессы консолидации [10], повторный перелом на фоне диабета может усугублять негативные эффекты сочетания предшествующего перелома и сахарного диабета.

Внутрижелудочное введение препарата Кальцемин Адванс животным с повторным переломом на фоне сахарного диабета 2 типа оказывало положительное влияние на темпы роста большеберцовой кости, более выраженное на ранних сроках наблюдения. Первоначальное улучшение темпов роста может являться следствием начала восполнения дефицита кальция и витамина D, однако уменьшение выраженности отличий на поздних сроках может являться свидетельством значительного количества случаев нарушения всасывания кальция в группах на фоне недостаточного поступления витамина D, характерных для сахарного диабета 2 типа [11]. При имплантации гидроксиапатитного материала ОК-015 в область дефекта животным с повторным переломом большеберцовой кости на фоне сахарного диабета 2 типа восстановление темпов роста было более выраженным по сравнению с предыдущей группой. Используемый гидроксиапатитный материал обладает osteoconductive свойствами, резорбируется в ходе заживления перелома, являясь, таким образом, местным источником кальция, а его прочность на сжатие приближается к таковой у губчатой костной ткани [12]. Длительный характер резорбции и достаточная биодоступность материала могут являться факторами, оказывающими положительное влияние на ростовые процессы кости. При использовании сочетания местного и системного источников кальция при повторном переломе на фоне сахарного диабета восстановление темпов роста большеберцовой кости, как и в предыдущей группе, было заметно выражено, однако значимых отличий от группы 4 было больше. При сравнении с группой 6, в которой использовались только имплантаты, отмечалось однократное увеличение максимальной длины кости и ширины дистального эпифиза на 15-е сутки, хотя показатели конструкционной прочности, зависящие, в частности, и от размеров, были выше во все сроки наблюдения [13]. Вместе с этим в данной группе было меньше статистически значимых отличий от контроля по сравнению с предыдущей группой, что может яв-

ляться косвенным признаком более высокой эффективности сочетанного применения местного и системного источников кальция.

Заключение

Повторный перелом на фоне сахарного диабета 2 типа приводит к значительным стойким нарушениям темпов роста большеберцовой кости у крыс, более выраженным, нежели у животных с повторным переломом без диабета. Назначение препарата кальция Кальцемин Адванс внутрижелудочно при повторном переломе на фоне диабета восстанавливает темпы роста большеберцовой кости, наиболее выражено – на ранних сроках наблюдения. При применении местного резорбируемого источника кальция рост восстанавливается интенсивнее, чем при применении системного источника, причем во все сроки наблюдения. Сочетанное применение препарата Кальцемин Адванс и имплантации керамического гидроксиапатитного материала ОК-015 более эффективно, чем применение данных источников кальция по отдельности.

Список литературы / References

1. Wongdee K., Krishnamra N., Charoenphandhu N. Derangement of calcium metabolism in diabetes mellitus: negative outcome from the synergy between impaired bone turnover and intestinal calcium absorption. *J. Physiol. Sci.* 2016;67:71–81. doi: 10.1007/s12576-016-0487-7
2. Li G., Prior J.C., Leslie W.D., Thabane L., Papaioannou A., Josse R.G., Kaiser S.M., Kovacs C.S., Anastassiades T., Towheed T., Davison K.S., Levine M., Goltzman D., Adachi J.D. Frailty and risk of fractures in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42:507–513. doi: 10.2337/dc18-1965
3. Osipov B., Emami A.J., Christiansen B.A. Systemic bone loss after fracture. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2018;16(4):116–130. doi: 10.1007/s12018-018-9253-0
4. Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., Василькова О.Н., Корнюшин О.В. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс. *Juvenis scientia.* 2019;(9-10):8–13. doi: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02
5. Bayrasheva V.K., Pchelin I.Yu., Egorova A.E., Vasilkova O.N., Korniyushin O.V. Experimental models of alimentary obesity in rats. *Juvenis scientia.* 2019;(9-10):8–13. [In Russian]. doi: 10.32415/jscientia.2019.09-10.02
6. Мосягина Н.А. Минеральный состав костного регенерата большеберцовой кости крыс с повторным переломом на фоне сахарного диабета при использовании местного и системного источников кальция. *Университетская клиника.* 2024;(3):28–34.

Mosyagina N.A. Mineral content of tibia bone regenerate in diabetic rats after repeated fracture and application of local and systemic calcium sources. *Universiti Clinic*. 2024;3(52):28–34.

6. Duerst U. Vergleichende Untersuchungen am skelett bei Säugern. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Wien: Urban & Schwarzenberg, 1926. P. 125–530.

7. Wongdee K., Charoenphandhu N. Update on type 2 diabetes-related osteoporosis. *World J. Diabetes*. 2015;6(5):673–678. doi: 10.4239/wjd.v6.i5.673

8. Hansson L.I., Stenström A., Thorngren K.G. Effect of fracture on longitudinal bone growth in rats. *Acta Orthop. Scand*. 1976;47(6):600–606. doi: 10.3109/17453677608988745

9. Murray D.W., Wilson-MacDonald J., Morscher E., Rahn B.A., Käslin M. Bone growth and remodelling after fracture. *J. Bone Joint Surg. Br*. 1996;78(1):42–50.

10. Jiao H., Xiao E., Graves D.T. Diabetes and its effect on bone and fracture healing. *Curr. Osteoporos. Rep*. 2015;13(5):327–335. doi:10.1007/s11914-015-0286-8

11. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000;72(3):690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690

12. Fernandez de Grado G., Keller L., Idoux-Gillet Y., Wagner Q., Musset A.-M., Benkirane-Jessel N., Bornert F., Offner D. Bone substitutes a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J. Tissue Eng*. 2018;9:1–18. doi: 10.1177/2041731418776819

13. Mosyagina N.A. Bone matrix dependent strength features of the tibia in diabetic rats with repeated fracture after systemic and local calcium administration. *JBMR Plus*. 2024;8(S1):i109

Сведения об авторах:

Мосягина Надежда Александровна, ORCID: 0000-0001-9176-8549, e-mail: mosyaginan@bk.ru
Астраханцев Дмитрий Андреевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8131-4196, e-mail: wholegore@gmail.com
Лужин Владислав Игоревич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8983-2257, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru
Морозов Виталий Николаевич, д.м.н. ORCID: 0000-0002-1169-4285, e-mail: vitaliymorozov85@mail.ru

Information about the authors:

Nadezhda A. Mosyagina, ORCID: 0000-0001-9176-8549, e-mail: mosyaginan@bk.ru
Dmitriy A. Astrakhansev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8131-4196, e-mail: wholegore@gmail.com
Vladislav I. Luzin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8983-2257, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru
Vitaliy N. Morozov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1169-4285, e-mail: vitaliymorozov85@mail.ru

Поступила в редакцию 14.10.2025

После доработки 27.02.2026

Принята к публикации 23.06.2026

Received 14.10.2025

Revision received 27.02.2026

Accepted 23.06.2026

Вклад моноаминоксидаз в окислительную модификацию белков миокарда крыс при аллоксановом диабете

В.С. Носкова^{1,2}, П.К. Винель¹, Э.Ф. Аглетдинов³, Ю.М. Шатрова¹ А.И. Сеницкий¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

² Челябинский государственный университет
454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129

³ АО «Вектор-Бест»
630117, Новосибирск, ул. Пасечная, 3

Резюме

Сахарный диабет ассоциирован с высокими рисками развития ишемической болезни сердца, автономной кардиальной нейропатии, диабетической кардиомиопатии, важным звеном патогенеза которых является окислительный стресс, опосредованный дефицитом инсулина. В настоящее время интенсивно изучается вклад моноаминоксидаз (МАО) в развитие диабетической кардиомиопатии, а их ингибиторы рассматриваются как перспективные лекарственные средства кардиопротекции при сахарном диабете. Между тем вопрос о возможном вкладе МАО-А и МАО-Б в прямое окислительное повреждение белков и липидов в миокарде при длительной гипергликемии остается открытым. Цель исследования – оценка роли МАО в развитии окислительного повреждения белков миокарда при аллоксановом диабете. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 54 половозрелых крысах Вистар обоего пола. Сахарный диабет моделировали путем внутрибрюшинного введения раствора аллоксана моногидрата в дозе 163 мг/кг. Для оценки вклада моноаминоксидаз в развитие окислительного стресса использовали ингибитор МАО-Б селегилин в дозе 5 мг/кг подкожно, ежедневно. На четырнадцатые сутки от момента введения аллоксана получали биоматериал для исследований. Выраженность окислительной модификации белков в гомогенатах миокарда определяли спектрофотометрическим методом по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, содержание продуктов липопероксидации – экстракционно-спектрофотометрическими методами, активность МАО – спектрофотометрическим методом. **Результаты и их обсуждение.** В течение четырнадцати суток от момента введения аллоксана наблюдали увеличение выраженности гликемии, что сопровождалось активацией МАО-А и МАО-Б, а также накоплением продуктов свободнорадикального окисления белков и липидов в миокарде. Введение селегилина животным, получавшим аллоксан, ограничивало активацию МАО и накопление продуктов окислительной модификации белков. Полученные результаты свидетельствуют о возможности прооксидантного действия МАО в миокарде и подтверждают перспективность исследований, направленных на разработку подходов, которые предусматривают использование лекарственных средств, модулирующих активность МАО при сахарном диабете.

Ключевые слова: моноаминоксидазы, окислительный стресс, миокард, аллоксановый диабет, окислительная модификация белков, диабетическая кардиомиопатия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Сеницкий А.И., e-mail: Sinitskiyai@yandex.ru

Для цитирования. Носкова В.С., Винель П.К., Аглетдинов Э.Ф., Шатрова Ю.М., Сеницкий А.И. Вклад моноаминоксидаз в окислительную модификацию белков миокарда крыс при аллоксановом диабете. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):93–100. doi: 10.18699/SSMJ20260410

Role of monoamine oxidases to oxidative modification of myocardial proteins in rats with alloxan diabetes

V.S. Noskova^{1,2}, P.K. Vinel¹, E.F. Agletdinov³, Yu.M. Shatrova¹, A.I. Sinitskii¹

¹ South Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
454141, Chelyabinsk, Vorovskogo st., 64

²Chelyabinsk State University
454001, Chelyabinsk, Bratyev Kashirinykh st., 129

³JSC «Vector-Best»
630117, Novosibirsk, Pasechnaya st., 3

Abstract

Diabetes mellitus is associated with a high risk of developing coronary heart disease, cardiac autonomic neuropathy, and diabetic cardiomyopathy, all of which involve oxidative stress mediated by insulin deficiency. The contribution of monoamine oxidases (MAOs) to the development of diabetic cardiomyopathy is currently being intensively studied, and enzyme inhibitors are considered promising cardioprotective drugs for diabetes. However, the possible contribution of MAO-A and MAO-B to direct oxidative damage to proteins and lipids in the myocardium during prolonged hyperglycemia remains unclear. The aim of the study was to assess the role of MAOs in the development of oxidative damage to myocardial proteins in alloxan diabetes. **Material and Methods.** The study was performed on 54 mature Wistar rats of both sexes. Diabetes mellitus was modeled by intraperitoneal administration of alloxan monohydrate at a dose of 163 mg/kg. To assess the contribution of MAOs to the development of oxidative stress, the MAO-B inhibitor selegiline was administered subcutaneously at a dose of 5 mg/kg daily. On the fourteenth day after alloxan administration, biomaterial for research was obtained. Oxidative modification of proteins in myocardial homogenates was determined spectrophotometrically by reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine, levels of lipid peroxidation products – by extraction-spectrophotometric methods, MAO activity – spectrophotometrically. **Results and discussions.** Within fourteen days of alloxan administration, an increase in glycemia was observed, accompanied by activation of MAO-A and MAO-B, as well as the accumulation of free radical protein and lipid oxidation products in the myocardium. Administration of selegiline to animals receiving alloxan prevented the activation of MAOs and the accumulation of protein oxidative modification products. These results demonstrate the potential for a direct prooxidant effect of MAOs in the myocardium and support the potential of research aimed at developing approaches that utilize drugs that modulate MAO activity in diabetes.

Key words: monoamine oxidase, oxidative stress, myocardium, alloxan-induced diabetes, oxidative protein modification, diabetic cardiomyopathy.

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

Correspondence author. Sinitskii A.I., e-mail: Sinitskiyai@yandex.ru

Citation. Noskova V.S., Vinel P.K., Agletdinov E.F., Shatrova Yu.M., Sinitskii A.I. Role of monoamine oxidases to oxidative modification of myocardial proteins in rats with alloxan diabetes. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):93–100. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260410

Введение

Сахарный диабет (СД) ассоциирован с высокими рисками развития ишемической болезни сердца, автономной кардиальной нейропатии, диабетической кардиомиопатии [1]. Важным звеном патогенеза обозначенных осложнений СД является окислительный стресс, исходно опосредованный дефицитом инсулина и длительной гипергликемией [1, 2] и развивающийся на фоне повышения активности моноаминоксидазы (MAO) [3–5].

MAO (КФ 1.4.3.4) – митохондриальный флавофермент, ответственный за катаболизм биогенных аминов и ксенобиотиков, демонстрирующий высокую активность практически во всех тканях. Известно две ее формы (MAO-A и MAO-B), отличающиеся специфичностью, распределением в органах, биологическими функ-

циями. Независимо от изоформы фермента одним из облигатных продуктов MAO-реакции является пероксид водорода, играющий важную роль в регуляции активности сигнальных путей [5, 6] и в прямом окислительном повреждении белков, способствующем формированию конечных продуктов гликирования при СД [7]. Поэтому активация MAO рассматривается сегодня как важный фактор, способствующий развитию диабетических висцеропатий с преимущественным поражением органов, активно экспрессирующих фермент. Ранее нами продемонстрированы MAO-зависимые проявления окислительного стресса в почках и ЦНС [8, 9]. Вклад MAO в развитие диабетической кардиомиопатии в настоящее время также интенсивно изучается, а ингибиторы фермента рассматриваются как перспективные лекарственные средства кардиопротекции при СД

[4, 5]. Показано, что активация МАО в миокарде при экспериментальном СД способствует повышению экспрессии микроРНК, нацеленных на компоненты сигнального пути IGF1R/PI3K/AKT, в то время как ингибирование МАО восстанавливает активность этого пути и предупреждает развитие нарушений сократительной функции миокарда [3, 6]. Между тем вопрос о возможном вкладе МАО-А и МАО-В в прямое окислительное повреждение белков и липидов в миокарде при длительной гипергликемии остается открытым. Одним из подходов к решению этой проблемы может быть ингибиторный анализ в условиях экспериментального моделирования СД. Цель исследования: оценка роли МАО в развитии окислительного повреждения белков миокарда при аллоксановом диабете.

Материал и методы

Работа проводилась на базе экспериментально-биологической клиники ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России на 54 половозрелых крысах Вистар обоего пола (ООО «Крол-Инфо», Орехово-Зуево, Россия), массой 180–250 г. Организация работы соответствовала этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [10]. Группы крыс были рандомизированы по весовым показателям и полу. СД моделировали путем однократного внутривенного введения раствора аллоксана моногидрата («ДИ-АэМ», Россия) в дозе 163 мг/кг [11]. В эксперименте использовались животные, продемонстрировавшие выраженную гипергликемию ($>12,0$ ммоль/л) через 72 ч после введения аллоксана. Крысы группы «Контроль» получали эквивалентное количество 0,9%-го раствора NaCl.

Через 72 ч после индукции СД крыс каждой из групп распределяли на две подгруппы, в результате сформировано четыре экспериментальных группы: интактный контроль (группа «Контроль», $n = 5$, 3 самки, 2 самца) – животные не получали ни аллоксана, ни селегилина; селегилиновый контроль (группа «Селегилин», $n = 11$, 6 самок, 5 самцов) – получали селективный ингибитор МАО-В селегилин (selegiline hydrochloride, Sigma-Aldrich, США) в дозе 5 мг/кг подкожно ежедневно без введения аллоксана (в качестве растворителя использован изотонический раствор хлорида натрия); модель аллоксанового диабета (группа «Аллоксан», $n = 14$, 8 самок, 6 самцов) — получали эквивалентное количество изотонического раствора NaCl в том же режиме; группа терапии (группа «Аллоксан + селегилин», $n = 24$, 14 самок, 10 самцов) – после введения ал-

локсана в течение всего периода развития СД получали селегилин в дозе 5 мг/кг подкожно ежедневно; выбор такого режима введения обусловлен необходимостью добиться стойкого ингибирования активности МАО-В [6] на протяжении всего эксперимента для оценки вклада фермента в развитие окислительного стресса.

В течение 14 суток от момента введения аллоксана животные содержались в индивидуальных клетках. На третьи, седьмые и четырнадцатые сутки эксперимента определяли содержание глюкозы (глюкометр OneTouch Select Plus Flex®, Швейцария) в крови, полученной из хвостовой вены. Для ограничения летальности животных с учетом необходимости поддержания стойкой гипергликемии на протяжении эксперимента всем крысам с экспериментальным СД проводили базисную инсулинотерапию, начиная с четвертого дня после инъекции аллоксана (один раз в сутки подкожно вводили 5 ЕД/кг инсулина (Хумулин НПХ, Eli Lilly, Франция)). Крысам, не получавшим аллоксан, вместо инсулина вводили 0,9%-й раствор NaCl в том же режиме. На четырнадцатые сутки от момента введения аллоксана животных наркотизировали диэтиловым эфиром, декапитировали, получали биоматериал для исследований. Сердце освобождали от подлежащих тканей (перикард, жировая клетчатка, фрагменты структур средостения), тщательно отмывали охлажденным калий-фосфатным буфером (рН 7,60, 100 мМ, $K_2HPO_4 + KH_2PO_4$ (ООО АО «Реахим», Россия), измельчали. Гомогенаты (1/10, вес/объем) готовили на вышеуказанном буферном растворе при помощи гомогенизаторов MT-30K (Hangzhou Miu Instruments, КНР) и Поттера – Эльвейема с фторопластовым пестом. Гомогенаты для определения активности МАО готовили на среде выделения (0,3М раствор сахарозы на 100мМ калий-фосфатном буфере) с последующим получением препаратов митохондрий дифференциальным центрифугированием [12] (центрифуга высокоскоростная 5415R, Eppendorf, Германия).

Выраженность окислительной модификации белков (ОМБ) (карбонилирования) в гомогенатах миокарда определяли спектрофотометрическим методом по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [13], регистрировали базальный и металл-зависимые уровни (содержание альдегиддинитрофенилгидразонов, АДНФГ). Концентрацию первичных (диеновые конъюгаты, ДК), вторичных (кетодиены и сопряженные триены, КДиСТ) и конечных (основания Шиффа, ШО) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли экстракционно-спектрофотометрическими методами в гептан-изопропанольных экстрактах исследуемой ткани. Данный

методологический подход подразумевает использование в качестве экстрагента смеси гептана и изопропилового спирта, что позволяет разделять липидную вытяжку на фазы различной полярности путем добавления воды. При этом верхняя (гептановая) фаза экстракта концентрирует большую часть неполярных триацилглицеридов, в то время как водноспиртовая (изопропанольная) фаза содержит основное количество мембранных фосфолипидов [14, 15]. Активность МАО определяли спектрофотометрическим методом [16], используя в качестве субстратов серотонин-креатининсульфат (Reanal, Венгрия) и бензиламина гидрохлорид (хч, ООО «АО РЕАХИМ», Россия). В работе использован спектрофотометр СФ-2000 (ЗАО «ОКБ Спектр», Россия).

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 8.0 for Windows (Statsoft inc., США). Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы и диапазона между нижним и верхним квартилями (Me [Q1; Q3]). Уровень значимости межгрупповых различий определяли с помощью U-критерию Манна – Уитни, взаимосвязь между изучаемыми показателями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 1 от 15.02.2023).

Результаты

В течение четырнадцати суток от момента введения аллоксана наблюдали стойкое увеличение уровня глюкозы, превышавшего контрольные значения: в 4,2 раза через 72 ч с момента введения, в 4,4 раза через семь суток и в 3 раза через четырнадцать суток. Динамика соответствующих показателей у животных группы «Селегилин» не имела отличий от контрольной группы животных. Дополнительное введение ингибитора МАО животным, получившим аллоксан («Аллоксан + селегилин»), на содержание глюкозы не повлияло (таблица). Гипергликемия, развивающаяся после введения аллоксана, сопровождалась активацией МАО-А (в 2,1 раза в сравнении с контролем) и МАО-Б (в 2,9 раза), а также накоплением продуктов свободнорадикального окисления белков и липидов в миокарде, что выразилось статистически значимым приростом общего уровня продуктов ОМБ альдегидной природы с тенденцией к увеличению общего количества

карбонилированных белков, а также статистически значимым повышением уровня конечных продуктов липопероксидации (основания Шиффа) изопропанольной фазы липидного экстракта ткани (см. таблицу). Данная категория продуктов рассматривается как результат взаимодействия карбонильных продуктов свободнорадикального окисления липидов и моносахаридов (альдоз, в частности, глюкозы) с аминокетонами белков и фосфолипидов и считается одним из атрибутивных компонентов в формировании конечных продуктов гликирования белков при СД [7].

Введение селегилина животным, получавшим аллоксан, ограничивало активацию МАО и накопление продуктов ОМБ. Это проявилось статистически значимым снижением активности МАО-А (в 1,85 раза) и МАО-Б (в 3,3 раза), а также уровней продуктов ОМБ в группе животных «Аллоксан + селегилин» в сравнении с соответствующими показателями группы «Аллоксан» (см. таблицу). Анализ данных не продемонстрировал различий изучаемых параметров в зависимости от пола животных. Взаимосвязь изменений активности МАО и окислительного стресса в группе животных «Аллоксан» отражает прямая корреляция между активностью МАО-Б и уровнем металл-зависимой ОМБ ($r_s = 0,653$; $p = 0,011$). В группе животных, дополнительно получавших селегилин («Аллоксан + селегилин»), таких взаимосвязей обнаружено не было.

Обсуждение

Полученные данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующими высокую активность карбонилирования белков [17] и активацию МАО в миокарде при СД [18]. Важно отметить, что заместительная инсулинотерапия в период с четвертых по четырнадцатые сутки после инъекции аллоксана оказалась недостаточной для коррекции гипергликемии. Учитывая ингибирующее действие инсулина на экспрессию генов МАО [19], можно предположить, что ключевой причиной одновременной активации двух форм фермента в миокарде животных группы «Аллоксан» является именно дефицит инсулина.

Ингибитор МАО, несмотря на его курсовое введение, значимо не повлиял на активность ни одной из двух форм фермента и содержание продуктов свободнорадикального окисления в миокарде животных группы «Селегилин». Эти результаты можно объяснить, учитывая исходно низкую активность МАО-Б в миокарде крыс и специфичность селегилина в отношении обозначенной формы фермента [20]. Низкая активность МАО-Б в миокарде, зарегистрированная в

Влияние селегилина на уровень глюкозы в крови, продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков, активность МАО в миокарде крыс при аллоксановом диабете

Effect of selegiline on the level of blood glucose, of products of lipid and protein free radical oxidation, monoamine oxidase activity in the myocardium of rats with alloxan diabetes

Показатель	Контроль (n = 5)	Аллоксан (n = 14)	Селегилин (n = 11)	Аллоксан + селегилин (n = 24)
Содержание глюкозы, ммоль/л:				
3-и сутки эксперимента	7,2 [5,9; 7,3]	30,4* [23,6; 35,0]	6,5 [5,7; 7,7]	31,25 [26,6; 35,0]
7-е сутки эксперимента	6,2 [5,4; 6,8]	27,35* [16,9; 29,0]	6,2 [5,6; 6,9]	24,05 [15,9; 29,9]
14-е сутки эксперимента	6,1 [5,5; 6,7]	18,2* [13,4; 25,5]	6,9 [6,5; 7,5]	15,65 [8,5; 26,2]
Активность МАО-А, нмоль/мин/мг белка	1,64 [1,39; 3,14]	3,50* [2,96; 5,50]	1,59 [1,27; 3,60]	1,89# [1,11; 2,90]
Активность МАО-Б, нмоль/мин/мг белка	0,052 [0,05; 0,07]	0,152* [0,12; 0,27]	0,035 [0,02; 0,15]	0,046 # [0,01; 0,14]
Общее содержание ОМБ, ед./г белка	53,70 [50,10; 72,53]	74,10 [65,64; 83,87]	59,75 [53,32; 86,61]	61,62 # [51,21; 74,59]
Содержание АДНФГ, ед./г белка	47,54 [44,49; 63,13]	67,70* [58,55; 73,27]	52,41 [46,32; 75,07]	55,87# [46,02; 68,17]
Содержание ДК (и), е.о.и.	0,60 [0,50; 0,60]	0,54 [0,51; 0,60]	0,59 [0,50; 0,60]	0,56 [0,51; 0,61]
Содержание КДиСТ (и), е.о.и.	0,35 [0,21; 0,40]	0,46 [0,41; 0,49]	0,42 [0,31; 0,54]	0,44 [0,36; 0,55]
Содержание ШО (и), е.о.и.	0,07 [0,02; 0,11]	0,12 * [0,08; 0,16]	0,09 [0,06; 0,11]	0,11 [0,08; 0,12]
Содержание ДК (г), е.о.и.	0,34 [0,24; 0,44]	0,40 [0,34; 0,48]	0,39 [0,25; 0,60]	0,36 [0,31; 0,55]
Содержание КДиСТ (г), е.о.и.	0,13 [0,03; 0,20]	0,17 [0,13; 0,24]	0,17 [0,12; 0,21]	0,13 [0,11; 0,18]
Содержание ШО (г), е.о.и.	0,01 [0,00; 0,03]	0,01 [0,01; 0,02]	0,00 [0,00; 0,02]	0,01 [0,00; 0,02]

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы «Контроль», # – группы «Аллоксан», е.о.е – единицы окислительного индекса.

настоящем исследовании, также подтверждается данными литературы [21]. Однако в условиях дефицита инсулина (группа животных «Аллоксан») активность фермента существенно повышается, а ингибирующее действие селегилина (группа

«Аллоксан + селегилин») распространяется уже на обе формы фермента.

Опираясь на данные литературы, можно объяснить выявленные изменения уровней продуктов окислительного стресса как результат динамиче-

ского перераспределения субстратов окисления при двухнедельной аллоксан-индуцированной гипергликемии. Весьма вероятно, что на ранних этапах развития аллоксанового диабета (4–5 суток от момента введения аллоксана) основным проявлением окислительного стресса является усиление ПОЛ с накоплением продуктов карбонильной природы. Шиффовы основания, образующиеся вследствие конъюгации карбонильных производных ПОЛ и моносахаридов (альдоз) с аминокислотами белков, считаются структурной основой неметаболизируемых маркеров дистрофических процессов в клетке с цитотоксическими и провоспалительными эффектами [7, 15]. Таким образом, формирующийся карбонильный стресс приводит к накоплению в миокарде стабильных продуктов свободнорадикального окисления белковой природы к четырнадцатым суткам эксперимента, а введение селегилина существенно ограничивает выраженность этого процесса.

Заключение

Через четырнадцать суток с момента введения аллоксана наблюдается усиление карбонилирования белков в миокарде, ассоциированное с увеличением активности MAO-A и MAO-B. Подавление селегилином активности MAO и ОМБ в миокарде подтверждает исходную гипотезу о возможности MAO-зависимого окислительного повреждения белков при СД. Это также указывает на перспективность разработки лекарственных средств, модулирующих активность MAO при данном заболевании.

Список литературы / References

1. Rajbhandari J., Fernandez C.J., Agarwal M., Yeap B.X.Y., Pappachan J.M. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J. Diabetes*. 2021;12(4):383–406. doi: 10.4239/wjd.v12.i4.383
2. Low Wang C.C., Hess C.N., Hiatt W.R., Goldfine A.B. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459–2502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
3. Cagnin S., Brugnaro M., Millino C., Pacchioni B., Troiano C., Di Sante M., Kaludercic N. Monoamine oxidase-dependent pro-survival signaling in diabetic hearts is mediated by miRNAs. *Cells*. 2022;11(17):2697. doi: 10.3390/cells11172697
4. Deshwal S., di Sante M., di Lisa F., Kaludercic N. Emerging role of monoamine oxidase as a therapeutic target for cardiovascular disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017;33:64–69. doi: 10.1016/j.coph.2017.04.003
5. Umbarkar P., Singh S., Arkat S., Bodhankar S.L., Lohidasan S., Sitasawad S.L. Monoamine oxidase-A is an important source of oxidative stress and promotes cardiac dysfunction, apoptosis, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Free Radic. Biol. Med.* 2015;87:263–273. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.025
6. Amini-Khoei H., Saghaei E., Mobini G.R., Sabzevari-Ghahfarokhi M., Ahmadi R., Bagheri N., Mokhtari T. Possible involvement of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the protective effect of selegiline (deprenyl) against memory impairment following ischemia reperfusion in rat. *Neuropeptides*. 2019;77:101942. doi: 10.1016/j.npep.2019.101942
7. Demasi M., Augusto O., Bechara E.J., Bicev R.N., Cerqueira F.M., da Cunha F.M., Denicola A., Gomes F., Miyamoto S., Netto L.E.S., Randall L.M., Stevani C.V., Thomson L. Oxidative modification of proteins: from damage to catalysis, signaling, and beyond. *Antioxid. Redox Signal.* 2021;35(12):1016–1080. doi: 10.1089/ars.2020.8176
8. Синицкий А.И., Носкова В.С., Винель П.К., Шатрова Ю.М., Полевщикова Е.Е. Влияние ингибитора моноаминоксидазы на свободнорадикальное окисление в почках крыс при аллоксан-индуцированной гипергликемии. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии*. 2024;27(7):53–58. doi: 10.29296/25877313-2024-07-08
9. Sinitskii A.I., Noskova V.S., Vinel P.K., Shatrova Yu.M., Polevshchikova E.E. Effect of monoamine oxidase inhibitor on free radical oxidation in rat kidneys under alloxan-induced hyperglycemia. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2024;27(7):53–58. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2024-07-08
10. Sinitskii A.I., Noskova V.S., Vinel P.K., Shatrova Yu.M. Effect of selegiline on free radical oxidation in the brain of rats with alloxan diabetes. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2025;28(9):63–69. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2025-09-09
11. Sinitskii A.I., Noskova V.S., Vinel P.K., Shatrova Yu.M. Effect of selegiline on free radical oxidation in the brain of rats with alloxan diabetes. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2025;28(9):63–69. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2025-09-09
12. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепяхин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
13. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasilyev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepakhin V.K., Korobov N.V., Merkulov V.A., Orekhov S.N., Sakae

- yeva I.V., Uteshev D.B., Yavorskiy A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. [In Russian].
11. Баранов В.Г. Экспериментальный сахарный диабет. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1983. 240 с.
- Baranov V.G. Experimental diabetes mellitus. Leningrad: Nauka, 1983. 240 p. [In Russian].
12. Castillo J., Hung J., Rodriguez M., Bastidas E., Laboren I., Jaimes A. LED fluorescence spectroscopy for direct determination of monoamine oxidase B inactivation. *Anal. Biochem.* 2005;343(2):293–298. doi: 10.1016/j.ab.2005.05.027
13. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань: РИО РязГМУ, 2014. 60 с.
- Fomina M.A., Abalenikhina Yu.V. A method for comprehensive assessment of the content of oxidative modification products of proteins in tissues and biological fluids: guidelines. Ryazan': RIO RjazGMU, 2014. 60 p. [In Russian].
14. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр. мед. химии.* 1989;35(1):127–131.
- Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Jarovinskiy B.G., Lifshitz R.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts. *Voprosy meditsinskoy khimii = Problems of Medicinal Chemistry.* 1989;35(1):127–131. [In Russian].
15. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопр. мед. химии.* 1991;37(4):92–93.
- L'vovskaja E.I., Volchegorskiy I.A., Shemjakov S.E., Lifshitz R.I. Spectrophotometric determination of lipid peroxidation end products. *Voprosy meditsinskoy khimii = Problems of Medicinal Chemistry.* 1991;37(4):92–93. [In Russian].
16. Vinel P.K., Grobovoy S.I., Sinitskii A.I., Kolesnikov O.L. Modification of a spectrophotometric method for assessment of monoamine oxidase activity with 2,4-dinitrophenylhydrazine as a derivatizing reagent. *Anal. Biochem.* 2021;629:114294. doi: 10.1016/j.ab.2021.114294
17. Al Hroob A.M., Abukhalil M.H., Hussein O.E., Mahmoud A.M. Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and the therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate. *Biomed. Pharmacother.* 2019;109:2155–2172. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.086
18. Deshwal S., Forkink M., Hu C.H., Buonincontri G., Antonucci S., di Sante M., Murphy M.P., Paolucci N., Mochly-Rosen D., Krieg T., Di Lisa F., Kaludercic N. Monoamine oxidase-dependent endoplasmic reticulum-mitochondria dysfunction and mast cell degranulation lead to adverse cardiac remodeling in diabetes. *Cell Death Differ.* 2018;25(9):1671–1685. doi: 10.1038/s41418-018-0071-1
19. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112 (11): 3463–3468. doi: 10.1073/pnas.1500877112
20. Fowler J.S., Logan J., Volkow N.D., Shumay E., McCall-Perez F., Jayne M., Wang G.-J., Alexoff D.L., Apelskog-Torres K., Hubbard B., Carter P., King P., Fahn S., Gilmore M., Telang F., Shea C., Xu Y., Muench L. Evidence that formulations of the selective MAO-B inhibitor, selegiline, which bypass first-pass metabolism, also inhibit MAO-A in the human brain. *Neuropsychopharmacology.* 2015.40(3):650–657. doi: 10.1038/npp.2014.21
21. Maurel A., Hernandez C., Kunduzova O., Bompard G., Cambon C., Parini A., Frances B. Age-dependent increase in hydrogen peroxide production by cardiac monoamine oxidase A in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003;284: H1460–H1467. doi: 10.1152/ajpheart.00700.2002.0363-6135/03

Сведения об авторах:

Носкова Виктория Станиславовна, ORCID: 0009-0008-7434-5710, e-mail: noskova_rysyas@mail.ru

Винель Полина Константиновна, ORCID: 0000-0002-3745-3690, e-mail: vinelpolina@icloud.com

Аглетдинов Эдуард Феликсович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6256-2020, e-mail: agletdinov@vector-best.ru

Шатрова Юлия Михайловна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8865-6412, e-mail: shatr20@yandex.ru

Синицкий Антон Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5687-3976, e-mail: Sinitskiyai@yandex.ru

Information about the authors:

Viktoria S. Noskova, ORCID: 0009-0008-7434-5710, e-mail: noskova_rysyas@mail.ru

Polina K. Vinel, ORCID: 0000-0002-3745-3690, e-mail: vinelpolina@icloud.com

Eduard F. Agletdinov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6256-2020,
e-mail: agletdinov@vector-best.ru

Yulia M. Shatrova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8865-6412, e-mail: shatr20@yandex.ru

Anton I. Sinitskii, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5687-3976, e-mail: Sinitskiyai@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.10.2025

После доработки 10.11.2025

Принята к публикации 12.06.2026

Received 07.10.2025

Revision received 10.11.2025

Accepted 12.06.2026

Влияние комбинации метформина и пробиотика *Enterococcus faecium* L3 на толерантность к глюкозе и ее всасывание в тонкой кишке у крыс с сахарным диабетом 2 типа

А.С. Полозов¹, Ю.В. Дмитриева², Л.В. Громова², Е.И. Ермоленко³, А.О. Шпаков¹

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН
199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

³ Институт экспериментальной медицины
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Резюме

Перспективным подходом для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) является разработка стратегий, потенцирующих эффект стандартной терапии метформином, в том числе путем его совместного применения с пробиотиками, модулирующими состав кишечной микробиоты. Целью работы было изучить влияние комбинированной терапии метформином и пробиотиком *Enterococcus faecium* L3 на гликемию, чувствительность к инсулину и скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке у крыс с экспериментальным СД2. **Материал и методы.** СД2 у самцов крыс Вистар индуцировали введением стрептозотоцина (30 мг/кг) после потребления животными в течение двух месяцев высокожировой диеты. Формировали пять групп крыс: КСД – контроль на стандартной диете, СД2 – СД2 без лечения, СД2 + Мет, СД2 + Пр и СД2 + Мет + Пр – соответственно СД2 с лечением в течение семи недель метформином (200 мг/кг/сут), пробиотиком *E. faecium* L3 (10⁸ КОЕ/сут) и их комбинацией. Оценивали массу тела, потребление корма, проводили оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), инсулинотолерантный тест (ИТТ), определяли скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке. **Результаты.** Комбинированная терапия метформином и пробиотиком *E. faecium* L3 показала наибольшую эффективность. Она снижала на 47 % площадь под кривой (AUC) в ОГТТ по сравнению с группой СД2, превосходя эффекты монотерапии этими препаратами. В ИТТ комбинация метформина и *E. faecium* L3 и монотерапия *E. faecium* L3 усиливали утилизацию глюкозы на 120-й минуте по сравнению с группой СД2. Наиболее выраженный эффект комбинированная терапия оказала на скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке, снизив ее на 30–42 % по сравнению с группой СД2 ($p < 0,01$), что превышало эффекты монотерапии этими препаратами. **Заключение.** Комбинированное применение метформина и пробиотика *E. faecium* L3 оказывает синергический эффект, значимо улучшая гликемический контроль и снижая всасывание глюкозы в кишечнике у крыс с СД2, что обосновывает перспективность выбора комбинированной терапии метформином и *E. faecium* L3 для лечения СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, метформин, пробиотик *Enterococcus faecium* L3, глюкозотолерантность, всасывание глюкозы, крыса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Государственной программы 47 ГП (2019–2030) Института физиологии РАН, тема № FMUG-2019-0001, раздел 64.1 и при поддержке государственного задания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН № 075-00263-25-00.

Автор для переписки. Полозов А.С., e-mail: Polozovalexandr20@gmail.com

Для цитирования. Полозов А.С., Дмитриева Ю.В., Громова Л.В., Ермоленко Е.И., Шпаков А.О. Влияние комбинации метформина и пробиотика *Enterococcus faecium* L3 на толерантность к глюкозе и ее всасывание в тонкой кишке у крыс с сахарным диабетом 2 типа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):100–110. doi: 10.18699/SSMJ20260411

The effect of a combination of metformin and the probiotic *Enterococcus faecium* L3 on glucose tolerance and its absorption in the small intestine in rats with type 2 diabetes mellitus

A.S. Polozov¹, Yu.V. Dmitrieva², L.V. Gromova², E.I. Ermolenko³, A.O. Shpakov¹

¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS

194223, Saint Petersburg, Toreza ave., 44

² Pavlov Institute of Physiology of RAS

199034, Saint Petersburg, emb. Makarova, 6

³ Institute of Experimental Medicine

197376, Saint Petersburg, Akademika Pavlova st., 12

Abstract

A promising approach for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the development of strategies that potentiate the effect of standard metformin therapy, including its combined use with probiotics that modulate the gut microbiota composition. The aim of this work was to study the effect of combined therapy with metformin and the probiotic *Enterococcus faecium* L3 on glycemia, insulin sensitivity, and the rate of glucose absorption in the small intestine in rats with experimental T2DM. **Material and Methods.** T2DM was induced in male Wistar rats by administering streptozotocin (30 mg/kg) after the animals consumed a high-fat diet for two months. Five rat groups were formed: control on a standard diet, T2DM without treatment, T2DM treated for 7 weeks with metformin (200 mg/kg/day), with the probiotic *E. faecium* L3 (10^8 CFU/day), and with their combination. Body weight and feed intake were assessed; an oral glucose tolerance test (OGTT) and an insulin tolerance test (ITT) were performed; and the rate of glucose absorption in the small intestine was determined. **Results.** Combined therapy with metformin and the probiotic *E. faecium* L3 demonstrated the highest efficacy. It reduced the area under the curve (AUC) in the OGTT by 47 % compared to the T2DM group, surpassing the effects of monotherapy with these agents. In the ITT, the combination of metformin and *E. faecium* L3, as well as *E. faecium* L3 monotherapy, enhanced glucose utilization at the 120-minute mark compared to the T2DM group. The most pronounced effect of the combined therapy was on the rate of glucose absorption in the small intestine, reducing it by 30–42 % compared to the T2DM group ($p < 0.01$), which exceeded the effects of monotherapy with these agents. **Conclusions.** The combined use of metformin and the probiotic *E. faecium* L3 has a synergistic effect, significantly improving glycemic control and reducing intestinal glucose absorption in rats with T2DM, which justifies the potential of choosing combined therapy with metformin and *E. faecium* L3 for the treatment of T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, metformin, probiotic *Enterococcus faecium* L3, glucose tolerance, glucose absorption, rat.

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

Financing. The work was supported by the State Program 47 GP (2019-2030) of the Pavlov Institute of Physiology of RAS, Topic No. FMUG-2019-0001, section 64.1 and state assignment of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, project No. 075-00263-25-00.

Correspondence author. Polozov A.S., e-mail: Polozovalexandr20@gmail.com

Citation. Polozov A.S., Dmitrieva Yu.V., Gromova L.V., Ermolenko E.I., Shpakov A.O. The effect of a combination of metformin and the probiotic *Enterococcus faecium* L3 on glucose tolerance and its absorption in the small intestine in rats with type 2 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):100–110. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260411

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) остается одной из глобальных проблем здравоохранения, что обусловлено устойчивым ростом заболеваемости СД2 и высокой степенью инвалидизации и смертности страдающих им пациентов. Соглас-

но современным эпидемиологическим данным, к 2050 г. распространенность СД2 в мире может достичь 12 % взрослого населения, при этом ежегодная смертность от него превысит 1,9 млн случаев [1, 2]. Поскольку имеются данные о роли ЖКТ и кишечной микробиоты в развитии СД2, актуальными задачами являются расшифровка

механизмов вовлечения микробиоты в этиологию и патогенез СД2 и разработка подходов для ее модификации с помощью пробиотиков, позволяющих нормализовать функции ЖКТ, а также всасывание питательных веществ и обусловленные этим метаболические показатели [3]. Как показано в ряде работ, пробиотические штаммы способны снижать системное воспаление, укреплять барьерную функцию кишечника, регулировать секрецию инкретинов, что в совокупности способствует улучшению гликемического контроля [4, 5].

Для лечения СД2 в клинике длительное время используют бигуанид метформин, который нормализует инсулиновую чувствительность, липидный обмен и восстанавливает показатели глюкозного гомеостаза [6–8]. В последние годы появились данные о том, что часть восстанавливающих эффектов метформина на метаболические и гормональные показатели при СД2 может быть опосредована его воздействием на кишечную микрофлору и активность ферментов, вовлеченных в процессы пищеварения. По данным ряда авторов [9, 10], пробиотики могут усиливать сахароснижающие эффекты метформина путем модуляции состава микробиоты и процесса всасывания глюкозы.

Целью работы было изучение влияния пробиотика энтеробактерии *Enterococcus faecium* L3 на параметры гликемии, инсулиновую чувствительность и всасывание глюкозы в тонкой кишке у крыс с СД2, вызванным высокожировой диетой и средней дозой стрептозотоцина (СТЗ). Наряду с этим в рамках исследования проведен сравнительный анализ эффективности монотерапии пробиотиком *E. faecium* L3 и метформином с таковой при их комбинированном применении.

Материал и методы

Животные и условия содержания

В эксперименте использовали самцов крыс линии Wistar в возрасте 10 недель на момент начала исследования, полученных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН». Опыты проводили под контролем Комиссии по биоэтике Института физиологии им. И.П. Павлова РАН при полном соответствии с Директивой Европейского Совета (The European Council Directive, 86/609/EEC) по соблюдению этических принципов в работе с животными (протокол № 01/10 от 10.01.2023). Крыс содержали в стандартных условиях (температура 22–24 °С, относительная влажность 50–60 %, 12-часовой световой день) с неограниченным доступом к воде и соответствующему корму в

зависимости от экспериментальной группы. У животных контролировали массу тела и суточное потребление корма, которое измеряли в общих клетках (по две клетки на группу).

Индукция диабета 2 типа

Экспериментальную модель СД2 у крыс вызывали введением средней дозы (30 мг/кг) СТЗ (Sigma-Aldrich, США), растворенного в натрий-цитратном буфере (0,1 М, pH 4,5), после содержания животных в течение двух месяцев на высокожировой диете (20 % белка, 22 % жира, 25,4 % крахмала и 1,83 % сахарозы; 3500 ккал/кг). Крысам контрольной группы (КСД), содержавшимся в течение аналогичного времени на стандартной диете, вводили растворитель СТЗ (фосфатный буфер, 50 мМ, pH 7,2). Через 15 дней после инъекции СТЗ проводили оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), оценивая уровень глюкозы в крови в течение 120 мин. Животных с концентрацией глюкозы в крови более 7 ммоль/л рассматривали как диабетических, имеющих нарушенную толерантность к глюкозе. Формировали следующие группы: КСД – контрольная группа на стандартной диете, вместо препаратов вводили фосфатный буфер ($n = 6$); СД2 – крысы с индуцированным СД2 без лечения, вместо препаратов вводили фосфатный буфер ($n = 10$); СД2 + Мет – крысы с индуцированным СД2, получали лечение метформином (200 мг/кг), который вводили внутривентрикулярно с помощью зонда ($n = 9$); СД2 + Пр – крысы с индуцированным СД2, получали лечение пробиотиком *E. faecium* L3 (10^8 КОЕ/сут), который вводили внутривентрикулярно с помощью зонда ($n = 9$); СД2 + Мет + Пр – крысы с индуцированным СД2, получали комбинированное лечение метформином и пробиотиком ($n = 10$). Препараты и растворитель вводили ежедневно в 10:00.

Проведение ОГТТ

и инсулинотолерантного теста (ИТТ)

Перед проведением ОГТТ животные в течение 18 ч были лишены пищи, после чего им перорально вводили 40%-й раствор глюкозы (доза 2 г/кг массы тела). Концентрацию глюкозы в крови измеряли в начальной (нулевой) точке и через 30, 60 и 120 мин после введения глюкозы. Рассчитывали интегральный показатель гликемии (AUC) с помощью метода трапеций по формуле: $AUC = \Sigma[(G_n + G_{n+1})/2] \times \Delta t$, где G_n – уровень глюкозы в момент времени n ; Δt – временной интервал между измерениями. При проведении ИТТ после ночного голодания (16 ч) крысам подкожно вводили инсулин (хумалог, 0,75 ЕД/кг массы тела), предварительно оценивая уровень глюкозы

в крови (нулевая точка), после чего измеряли показатель через 30, 60 и 120 мин после инъекции инсулина.

Оценка всасывания глюкозы в тонкой кишке

Способность тонкой кишки крыс к всасыванию глюкозы оценивали по скорости свободного потребления ими концентрированного раствора глюкозы (200 г/л) после предварительного голодания в течение 18–20 ч [8, 11]. Для каждого животного методом линейной регрессии с использованием программного ресурса ORIGIN 7 (Origin Lab Corporation, США) определяли среднюю скорость свободного потребления раствора глюкозы во временном интервале 60–360 мин от начала опыта. Этот показатель отражал скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке. Перед введением СТЗ по результатам нескольких предварительных опытов формировали экспериментальные и контрольные группы животных с близкими средними значениями этих скоростей.

Статистическую обработку проводили в GraphPad Prism 9.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка, гомогенность дисперсий – критерием Левена. Для межгрупповых сравнений применяли однофакторный или двухфакторный дисперсионный анализ, поправку на множественные сравнения проводили методом двухэтапного шагового ме-

тода Беньямини, Кригера и Йекутили либо апостериорным тестом Даннета. Данные представляли как среднее значение и стандартную ошибку среднего ($M \pm SEM$). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Масса тела и потребление корма

Животные в группе КСД во все изученные временные точки имели достоверно меньшую массу тела, чем в группе СД2; у крыс с лечением метформином, пробиотиком *E. faecium* L3 и их комбинацией значимых различий в массе тела по сравнению с группами КСД и СД2 не отмечено (рис. 1, а). Это указывает на частичное восстановление массы тела, повышенной у крыс с СД2, при всех вариантах применяемой терапии. В группе СД2 наблюдали увеличение потребления корма в течение 8 недель после введения СТЗ. По результатам расчета AUC, интегрированной площади под кривой потребления корма, животные в группе СД2 съедали в среднем на 35 % корма больше, чем в группе КСД (рис. 1, б). Это обусловлено развитием гиперфагии на фоне СТЗ-индуцированного нарушения инсулин-продуцирующей функции панкреатических β -клеток. Лечение СД2-крыс метформином, пробиотиком и комбинацией метформина и пробиотика вызывало сни-

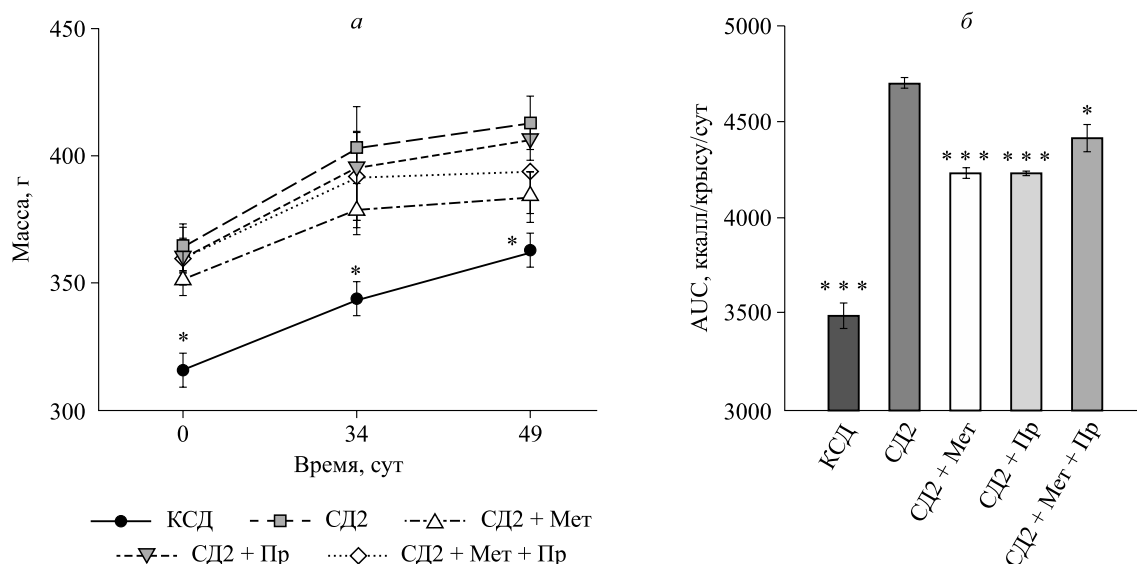


Рис. 1. Динамика массы тела крыс (а) и потребление корма (б); * – отличие от величины соответствующего показателя группы СД2 статистически значимо: * – при $p < 0,05$, *** – при $p < 0,001$.

Fig. 1. Rat body weight dynamics (a) and food intake (б); * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

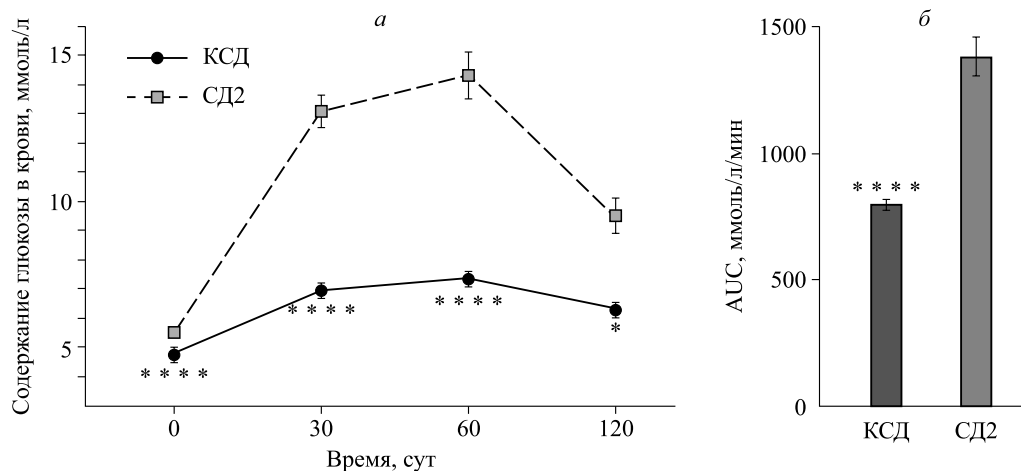


Рис. 2. Динамика содержания глюкозы в крови (а) и площадь под кривой (б) в ОГТТ до лечения; * – отличие от величины соответствующего показателя группы СД2 статистически значимо: * – при $p < 0,05$, **** – при $p < 0,0001$

Fig. 2. Dynamics of blood glucose content (a) and area under the curve (б) during the OGTT before treatment; * $p < 0.05$, **** $p < 0.0001$ compared to the T2DM

жение потребления пищи (в конце эксперимента в среднем на 6–11 %), что свидетельствует о нормализации пищевого поведения (см. рис. 1, б).

Оценка толерантности к глюкозе с помощью ОГТТ

ОГТТ, выполненный через 2 недели после индукции СД2 с помощью СТЗ, выявил значительное повышение по сравнению с группой КСД уровня глюкозы в крови у всех крыс с СД2, которых в дальнейшем распределяли на группы с лечением исследуемыми препаратами. Различия были значимыми во всех временных точках – натощак и через 30, 60 и 120 мин после глюкозной нагрузки (рис. 2, а). Через 4 недели после начала лечения был проведен повторный ОГТТ, в котором сохранялись выраженные различия между контрольными и диабетическими крысами, а также выявлены значимые различия между нелечеными СД2-крысами и диабетическими животными с различными вариантами лечения (табл. 1). Назначение метформина и его комбинации с пробиотиком *E. faecium* L3 приводило к значительному снижению уровня глюкозы в крови во всех временных точках после глюкозной нагрузки по сравнению с группой СД2 без лечения, наиболее выраженный эффект отмечали при комбинированном применении препаратов: на 60-й минуте ОГТТ уровень глюкозы в крови был в среднем на 54 % ниже по сравнению с нелечеными СД2-крысами (см. табл. 1). Монотерапия пробиотиком вызывала умеренное снижение уровня глюкозы в крови в ОГТТ, причем значимые различия

с СД2-группой отмечали только на 60-й минуте теста.

Оценка чувствительности крыс к инсулину с помощью ИТТ

В ИТТ у всех исследованных групп крыс наблюдали снижение содержания глюкозы после введения инсулина (см. табл. 1). У крыс с СД2 исходный уровень глюкозы в крови был на 20 % выше по сравнению с таковым в группе КСД. К 120-й минуте теста он снижался на 40 % от исходного, что сопоставимо с уменьшением в группе КСД и указывает на сохранение чувствительности к инсулину у диабетических крыс. Лечение метформином, пробиотиком *E. faecium* L3 и их комбинацией сопровождалось более выраженным в сравнении с группой СД2 снижением концентрации глюкозы в крови на 120-й минуте, вследствие чего в конце теста она была значимо меньше, чем в группе СД2 без лечения (см. табл. 1). Это свидетельствует в пользу тенденции к повышению чувствительности к инсулину у СД2-крыс, леченных этими препаратами и их комбинациями.

Скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке

До начала лечения скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке у диабетических животных была на 30 % больше, чем в группе КСД (табл. 2), в ходе эксперимента в группах СД2 и КСД существенно не менялась и была в группе КСД значимо меньше, чем в группе СД2. Лечение

Таблица 1. Динамика уровня глюкозы в крови в ОГТТ и ИТТ после лечения СД2, ммоль/л
Table 1. Dynamics of blood glucose levels during the OGTT and after T2DM treatment, mmol/l

Группа	n	0 мин	30 мин	60 мин	120 мин	AUC, ммоль/л/мин
ОГТТ						
КСД	6	4,47 ± 0,07	7,70 ± 0,44****	7,88 ± 0,33****	5,87 ± 0,43****	829 ± 23****
СД2	9	6,01 ± 0,22	14,03 ± 1,47	15,36 ± 1,84	10,43 ± 1,45	1476 ± 108
СД2 + Мет	9	5,12 ± 0,17	8,27 ± 0,50****	7,87 ± 0,68****	7,32 ± 0,60*	898 ± 63****
СД2 + Пр	9	5,68 ± 0,25	11,79 ± 0,77	12,37 ± 0,86*	10,06 ± 0,74	1227 ± 47*
СД2 + Мет + Пр	10	5,76 ± 0,24	7,86 ± 0,47****	7,02 ± 0,21****	6,35 ± 0,24****	783 ± 40****
ИТТ						
КСД	6	4,47 ± 0,22**	3,98 ± 0,22	3,18 ± 0,23	2,78 ± 0,25	
СД2	10	5,95 ± 0,25	3,39 ± 0,20	2,60 ± 0,19	3,57 ± 0,24	
СД2+Мет	9	5,47 ± 0,22	3,46 ± 0,17	2,74 ± 0,14	2,70 ± 0,18*	
СД2+Мет+Пр	10	5,78 ± 0,32	3,71 ± 0,13	3,00 ± 0,12	2,79 ± 0,19*	
СД2+Пр	9	5,58 ± 0,33	3,48 ± 0,20	2,70 ± 0,19	2,46 ± 0,23**	

Примечание. Отличие от величины соответствующего показателя группы СД2 статистически значимо: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$, **** – при $p < 0,0001$.

Таблица 2. Скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс, мкмоль/мин

Table 2. Glucose absorption rate in the small intestine of rats, m

Группа	До лечения	2,5 недели	4,5 недели	8 недель
КСД	45,58±3,75*	45,91±4,63*	50,91±5,82*	58,54±4,15*
СД2	62,9±4,7	59,41±2,51	67,4±3,7	71,11±3,71
СД2+Мет	60,1±3,3	50,76±2,48*	56,2±2,8*	60,06±3,03*
СД2+Пр	59,7±4,3	56,09±3,52	58,7±3,8	59,13±3,03*
СД2+Мет+Пр	61,8±5,2	43,85±3,15*	47,6±4,8**	50,31±2,74**

Примечание. Отличие от величины соответствующего показателя группы СД2 статистически значимо: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

метформинном статистически значимо (на 18 %) уменьшало величину показателя у СД2-крыс через 2,5 недели, и это снижение сохранялось до конца эксперимента. Монотерапия пробиотиком *E. faecium* L3 показала значимое (на 20 %) снижение скорости всасывания глюкозы в тонкой кишке только через 4,5 недели; комбинированное лечение метформинном и пробиотиком уменьшало ее во всех исследованных временных точках (см. табл. 2), причем в большей степени, чем монотерапия метформинном или пробиотиком. Так, в группе СД2 + Мф + Пр по сравнению с группой СД2 без лечения отмечали величины показателя на 30, 40 и 42 % через 2,5, 4,5 и 8 недель соответственно. Таким образом, наибольшее нормализующее влияние на всасываемость глюкозы в тонкой кишке оказала комбинированная терапия метформинном и пробиотиком.

Обсуждение

Полученные данные указывают на то, что монотерапия как известным антидиабетическим препаратом метформинном, так и пробиотиком *Enterococcus faecium* L3 оказывает восстанавливающее влияние на ключевые патогенетические звенья СД2. При этом эффективность метформина в значительной степени возрастает при его комбинированном применении с пробиотиком *Enterococcus faecium* L3.

Механизмы гипогликемического действия метформина хорошо описаны в литературе и включают подавление глюконеогенеза в печени, повышение периферической инсулиновой чувствительности и улучшение утилизации глюкозы в скелетных мышцах [6, 7]. В отношении пробиотиков известно, что они способны модулировать

состав кишечной микробиоты, а также усиливать продукцию короткоцепочечных жирных кислот, таких как бутират, которые, в свою очередь, стимулируют секрецию клетками кишечника глюкагоноподобного пептида-1, усиливающего инсулиновую секрецию и улучшающего чувствительность тканей к инсулину [12, 13]. Данные клинических и доклинических исследований поддерживают эти наблюдения. Так, пробиотики снижают уровень глюкозы и гликированного гемоглобина как у экспериментальных животных, так и у пациентов с СД2 [14, 15]. Показанное нами повышение эффективности гипогликемического действия метформина и пробиотика при их совместном применении, как мы полагаем, обусловлено синергичностью их действия, в основе чего лежит одновременное улучшение как инсулиновой чувствительности, так и секреции глюкагоноподобного пептида-1. Это подтверждает данные о синергизме действия метформина и пробиотиков, полученные другими авторами [10, 16].

Кишечная микробиота играет важную роль в регуляции пищевого поведения через влияние на синтез кишечных пептидов [17, 18]. В нашем исследовании развитие СД2 сопровождалось характерной гиперфагией, что согласуется с литературными данными [19]. Все виды используемой нами терапии приводили к достоверному снижению потребления пищи. Исследования ряда авторов демонстрируют ключевую роль кишечной микробиоты в патогенезе СД2 [20, 21]. Так, показано, что пробиотические штаммы способны улучшать гликемический контроль через модуляцию синтеза инкретинов, укрепление кишечного барьера и снижение системного воспаления [4, 22]. Пробиотические штаммы могут повышать

чувствительность к инсулину через подавление субклинического воспаления и модуляцию выработки провоспалительных цитокинов и липополисахаридов [23, 24]. Показано положительное влияние пробиотиков, включая *Lactobacillus rhamnosus* GG, на инсулиновую и лептиновую резистентность у крыс с ожирением, индуцированным диетой [25]. Эти данные согласуются с нашими результатами по оценке способности пробиотика улучшать чувствительность к глюкозе и ее инсулин-стимулированную утилизацию у СД2-крыс.

Одним из механизмов сахароснижающего действия метформина является подавление всасывания глюкозы в тонкой кишке посредством его воздействия на натрий-зависимые глюкозные транспортеры [26, 27]. Это подтверждает наше исследование, показавшее, что монотерапия метформином значимо снижала скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке у СД2-крыс. В то же время монотерапия пробиотиком *E. faecium* L3 имела менее выраженный эффект на всасывание глюкозы, который выявлялся только на 8-й неделе, что, возможно, связано с необходимостью ремоделирования микробиома и восстановления барьерной функции кишечника. В то же время при комбинированном применении метформина и пробиотика их нормализующие эффекты на всасывание глюкозы потенцировались. Это может быть обусловлено как влиянием короткоцепочечных жирных кислот на функцию энтероцитов [28], поскольку, как отмечалось выше, пробиотики стимулируют их продукцию, так и сочетанным влиянием метформина и пробиотика на экспрессию кишечных транспортеров, регуляцию локального воспаления и модуляцию микробиоты, что косвенно подтверждается данными других авторов [25].

Ограничения исследования. Не оценивался состав кишечной микробиоты и уровень короткоцепочечных жирных кислот, что могло бы предоставить дополнительные доказательства выявленных эффектов.

Заключение

Результаты настоящего исследования расширяют представления о потенциальных механизмах синергизма между метформином и пробиотическими штаммами при коррекции метаболических расстройств. Показано, что комбинированная терапия метформином и пробиотиком *E. faecium* L3 не только нормализует пищевое поведение и улучшает гликемический контроль, но и существенно влияет на функцию кишечника, снижая скорость всасывания глюкозы. Полу-

ченные данные обосновывают целесообразность дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярных механизмов выявленных эффектов и проведение рандомизированных клинических испытаний.

Список литературы / References

1. Abid H.M.U., Hanif M., Afzal M.N.B. Global prevalence and mortality of type-2 diabetes from 1990 to 2019, with future projections to 2023 and 2050: A systematic review. *GDDDR*. 2024;9(1):1–10. doi: 10.31703/gdddr.2024(IX-I).01
2. Magliano D.J., Boyko E.J.; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [cited 2024 May 15]. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(46):1027–1031. doi: 10.1038/nature05414
4. Kootte R.S., Vrieze A., Holleman F., Daltinga-Thie G.M., Zoetendal E.G., de Vos W.M., Groen A.K., Hoekstra J.B., Strees E.S., Nieuwdorp M. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2012;14(2):112–120. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01483.x
5. Olivares M., Hernández-Calderón P., Cárdenas-Brito S., Liébana-García R., Sanz Y., Benítez-Páez A. Gut microbiota DPP4-like enzymes are increased in type-2 diabetes and contribute to incretin inactivation. *bioRxiv*. 2023. doi: 10.1101/2023.12.18.572132
6. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023;19(8):460–476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4
7. Herman R., Kravos N.A., Jensterle M., Janež A., Dolžan V. Metformin and insulin resistance: A review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1264. doi: 10.3390/ijms23031264
8. Gromova L.V., Fetissov S.O., Gruzdkov A.A. Mechanisms of glucose absorption in the small intestine in health and metabolic diseases and their role in appetite regulation. *Nutrients*. 2021;13(7):2474. doi: 10.3390/nu13072474
9. Zhou X., Zhou J., Ban Q., Zhang M., Ban B. Effects of metformin on glucose regulation, lipid levels and gut microbiota in high-fat diet with streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus rats. *Endocrine*. 2024;86(1):163–172. doi: 10.1007/s12020-024-03843-y
10. Memon H., Abdulla F., Reljic T., Alnuaimi S., Serdarevic F., Asimi Z.V., Kumar A., Semiz S. Effects of combined treatment of probiotics and metformin

- in management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2023;202:110806. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110806
11. Gromova L.V., Polozov A.S., Savochkina E.V., Alekseeva A.S., Dmitrieva Y.V., Korniyushin O.V., Grudkov A.A. Effect of type 2 diabetes and impaired glucose tolerance on digestive enzymes and glucose absorption in the small intestine of young rats. *Nutrients*. 2022;14(2):385. doi: 10.3390/nu14020385
12. Everard A., Cani P.D. Gut microbiota and GLP-1. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014;15(3):189–196. doi: 10.1007/s11154-014-9288-6
13. Palacios T., Vitetta L., Coulson S., Madigan C.D., Lam Y.Y., Manuel R., Briskey D., Hendy C., Kim J.-N., Ishoe Y., Soto-Giron M.J., Schott E.M., Toledo G., Caterson I.D. Targeting the intestinal microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: A randomised controlled pilot study. *Nutrients*. 2020;12(7):2041. doi: 10.3390/nu12072041
14. Tao Y.W., Gu Y.L., Mao X.Q., Zhang L., Pei Y.F. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: A meta-analysis. *J. Transl. Med.* 2020;18(1):30. doi: 10.1186/s12967-020-02213-2
15. van Syoc E.P., Damani J., DiMattia Z., Ganda E., Rogers C.J. The effects of Bifidobacterium probiotic supplementation on blood glucose: A systematic review and meta-analysis of animal models and clinical evidence. *Adv. Nutr.* 2024;15(1):100137. doi: 10.1016/j.advnut.2023.10.009
16. Lee H., Lee Y., Kim J., An J., Lee S., Kong H., Song Y., Lee C.K., Kim K. Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice. *Gut Microbes*. 2018;9(2):155–165. doi: 10.1080/19490976.2017.1405209
17. Torres-Fuentes C., Schellekens H., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017;2(10):747–756. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30147-4
18. Suvorov A., Karaseva A., Kotyleva M., Kondratenko Y., Lavrenova N., Korobeynikov A., Kozyrev P., Kramskaya T., Leontieva G., Kudryavtsev I., Guo D., Lapidus A., Ermolenko E. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. *Front. Microbiol.* 2018;9:1869. doi: 10.3389/fmicb.2018.01869
19. Fetissov S.O. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017;13(1):11–25. doi: 10.1038/nrendo.2016.150
20. Cani P.D., van Hul M. Gut microbiota in overweight and obesity: crosstalk with adipose tissue. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2024;21(3):164–183. doi: 10.1038/s41575-023-00867-z
21. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016;535(27):56–64. doi: 10.1038/nature18846
22. Paul P., Kaul R., Harfouche M., Arabi M., Al-Najjar Y., Sarkar A., Saliba R., Chaari A. The effect of microbiome-modulating probiotics, prebiotics and synbiotics on glucose homeostasis in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2022;185:106520. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106520
23. Tilg H., Zmora N., Adolph T.E., Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(1):40–54. doi: 10.1038/s41577-019-0198-4
24. Ayesha I.E., Monson N.R., Klair N., Patel U., Saxena A., Patel D., Venugopal S. Probiotics and their role in the management of type 2 diabetes mellitus (short-term versus long-term effect): A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(10):e46741. doi: 10.7759/cureus.46741
25. Cheng Y., Liu J. Lactobacillus rhamnosus GG and its role in insulin resistance and obesity: A systematic review. *J. Funct. Foods*. 2020;75:104244. doi: 10.1016/j.jff.2020.104244
26. Duca F.A., Côté C.D., Rasmussen B.A., Zadeh-Tahmasebi M., Rutter G.A., Filippi B.M., Lam T.K.T. Metformin activates a duodenal Ampk-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nat. Med.* 2015;21(5):506–511. doi: 10.1038/nm.3787
27. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9
28. Canfora E.E., Meex R.C.R., Venema K., Blaak E.E. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(5):261–273. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z

Сведения об авторах:

Полозов Александр Сергеевич, ORCID: 0000-0001-6980-6094, e-mail: polozovalexandr20@gmail.com

Дмитриева Юлия Владимировна, к.б.н., e-mail: dmitrievayv@infran.ru

Громова Людмила Викторовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-4390-200X, e-mail: gromovalv@infran.ru

Ермоленко Елена Игоревна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2569-6660, e-mail: lermolenko1@yandex.ru

Шпаков Александр Олегович, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Information about the authors:

Alexandr S. Polozov, ORCID: 0000-0001-6980-6094, e-mail: Polozovalexandr20@gmail.com

Yuliya V. Dmitrieva, candidate of biological sciences, e-mail: dmitrievayv@infran.ru

Lyudmila V. Gromova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4390-200X, e-mail: gromovalv@infran.ru

Elena I. Ermolenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2569-6660,

e-mail: address to be specified

Alexandr O. Shpakov, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Поступила в редакцию 15.10.2025

После доработки 16.12.2025

Принята к публикации 04.07.2026

Received 15.10.2025

Revision received 16.12.2025

Accepted 04.07.2026

Оценка воздействия физических и химических факторов в дозах 1,5 ПДК/ПДУ на относительную длину теломер крыс Wistar в хроническом эксперименте

О.А. Савченко, И.И. Новикова, Н.Ф. Чуенко

Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

Резюме

Уменьшение относительной длины теломер (ОДТ) рассматривается как ключевой биомаркер клеточного старения и ассоциировано с воздействием неблагоприятных факторов окружающей и производственной среды. Цель исследования – оценка динамики снижения ОДТ у крыс Wistar при изолированном, комбинированном и сочетанном воздействии физических (общая вибрация, шум) и химических (смесь углеводородов) факторов на уровне 1,5 ПДК/ПДУ в хроническом эксперименте. **Материал и методы.** Хронический 180-дневный эксперимент проведен на самцах крыс линии Wistar ($n = 95$). Животные были разделены на 6 групп по 15 особей: Г1 (общая вибрация), Г2 (шум), Г3 (смесь химических веществ: диметилбензол, бензин, метилбензол, пропан-2-он), Г4 (комбинированное воздействие: вибрация + шум), Г5 (сочетанное воздействие: вибрация + шум + химические вещества) и Г6 (интактный контроль). Воздействие осуществляли по 0,5 часа в день, 5 дней в неделю. Для фонового контроля выделено 5 особей. ОДТ определяли в ДНК поперечно-полосатой мышечной ткани бедра методом количественной ПЦР в реальном времени на 0-е, 60-е, 120-е и 180-е сутки эксперимента. **Результаты.** В контрольной группе (Г6) статистически значимое уменьшение ОДТ по сравнению с исходным уровнем зарегистрировано лишь к 180-м суткам, что отражает естественные процессы старения. Наиболее выраженный эффект наблюдался в группе изолированного химического воздействия (Г3), где значимое укорочение теломер отмечалось уже на 60-е сутки. Изолированное воздействие вибрации (Г1) и шума (Г2) приводило к статистически значимому снижению ОДТ на 120-е и 180-е сутки. Комбинированное (Г4) и сочетанное (Г5) воздействия также вызывали укорочение теломер на 120-е и 180-е сутки относительно контроля, однако статистически значимых различий в степени укорочения между всеми опытными группами на одни и те же сроки наблюдения не выявлено. **Заключение.** Хроническое воздействие физических и химических факторов на уровне 1,5 ПДК/ПДУ индуцирует ускоренное уменьшение ОДТ у лабораторных животных. Химические факторы обладают наиболее ранним и выраженным эффектом. Отсутствие межгрупповых различий между опытными группами может свидетельствовать о достижении порогового уровня повреждения, приводящего к максимально возможному в данных условиях укорочению теломер. Полученные данные позволяют рассматривать ОДТ в качестве перспективного биомаркера для оценки рисков ускоренного старения, ассоциированного с факторами производственной вредности.

Ключевые слова: вибрация, шум, углеводороды, хронический эксперимент, крысы Wistar, относительная длина теломер, ускоренное старение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы НИР «Изучение процессов клеточного старения и биологического возраста работающих с различными факторами производственной вредности в управлении трудовым долголетием» (Рег. № АААА-А19-119070190016-3. Государственное задание № 141-00094-23-00 на 2023 год и на плановый период 2025 года). Результаты получены с использованием ресурсов лаборатории межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (НИИ терапии и профилактической медицины Института цитологии и генетики СО РАН) на основании договора № 2025К7 от 15.04.2025.

Автор для переписки. Савченко О.А., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Для цитирования. Савченко О.А., Новикова И.И., Чуенко Н.Ф. Оценка воздействия физических и химических факторов в дозах 1,5 ПДК/ПДУ на относительную длину теломер крыс Wistar в хроническом эксперименте. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):110–117. doi: 10.18699/SSMJ20260412

Assessment of the effect of physical and chemical factors at doses of 1.5 MAC/MEL on the relative length of Wistar rat telomeres in a chronic experiment

O.A. Savchenko, I.I. Novikova, N.F. Chuenko

Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor
630108, Novosibirsk, Parkhomenko st., 7

Abstract

Reduction in relative telomere length (RTL) is considered a key biomarker of cellular aging and is associated with exposure to adverse environmental and occupational factors. The aim of the study was to assess the dynamics of TL decrease in Wistar rats under isolated, combined, and combined-action of physical (general vibration, noise) and chemical (mixture of hydrocarbons) factors at a level of 1.5 MAC/MEL in a chronic experiment. **Material and methods.** A 180-day chronic experiment was conducted on male Wistar rats ($n = 95$). The animals were divided into 6 groups of 15 individuals: G1 (general vibration), G2 (noise), G3 (mixture of chemicals: dimethylbenzene, gasoline, methylbenzene, propan-2-one), G4 (combined exposure: vibration + noise), G5 (combined exposure: vibration + noise + chemicals), and G6 (intact control). The exposure was carried out for 0.5 hours per day, 5 days a week. Five individuals were selected for background control. RTL was determined in the DNA of the striated muscle tissue of the thigh using quantitative real-time PCR on days 0, 60, 120, and 180 of the experiment. **Results.** In the control group (G6), a significant RTL reduction compared to the initial level was recorded only by the 180th day, which reflects the natural processes of aging. The most pronounced effect was observed in the group of isolated chemical exposure (G3), where a significant telomere shortening was noted as early as on the 60th day (1.51 [1.39; 1.57] relative units, $p < 0.05$). The isolated exposure to vibration (G1) and noise (G2) led to a statistically significant reduction in RTL on the 120th and 180th days. Combined (G4) and combined-sequential (G5) exposure also caused a significant shortening of the OD at 120 and 180 days relative to the control, but no statistically significant differences in the degree of shortening were observed between all the experimental groups at the same time points. **Conclusions.** Chronic exposure to physical and chemical factors at a level of 1.5 MAC/MEL induces accelerated reduction in RTL in laboratory animals. Chemical factors have the earliest and most pronounced effect. The absence of intergroup differences between the experimental groups may indicate that a threshold level of damage has been reached, leading to the maximum possible telomere shortening under these conditions. These findings suggest that RTL can be used as a promising biomarker for assessing the risks of accelerated aging associated with occupational hazards.

Key words: vibration, noise, hydrocarbons, chronic experiment, Wistar rats, relative telomere length, accelerated aging.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the research topic “The study of cellular aging and biological age processes that work with various occupational hazards in managing labor longevity” (Reg. no. AAAA-A19-119070190016-3. State assignment No. 141-00094-23-00 for 2023 and for the planned period of 2025). The results were obtained using the resources of the laboratory of the Interinstitutional Sector of Molecular Epidemiology and Human Evolution (Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS) on the basis of agreement No. 2025 K7 dated 04/15/2025.

Correspondence author. Savchenko O.A., e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru

Citation. Savchenko O.A., Novikova I.I., Chuenko N.F. Assessment of the effect of physical and chemical factors at doses of 1.5 MAC/MEL on the relative length of Wistar rat telomeres in a chronic experiment. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):110–117. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260412

Введение

Теломеры – это нуклеопротеидные комплексы на концах хромосом, играющие ключевую роль в поддержании геномной стабильности. Уменьшение их относительной длины (ОДТ) с каждым циклом деления клетки служит одним из фунда-

ментальных звеньев клеточного старения [1, 2]. Клеточное старение, в свою очередь, влияет на продолжительность жизни и общее старение организма [3], создавая предпосылки для развития возрастных заболеваний [4]. Стресс-индуцированное укорочение теломер, вызванное в том чис-

ле профессиональными факторами [5, 6], успешно воспроизводится в условиях контролируемого лабораторного эксперимента на животных [7]. Физические (шум, вибрация) и химические (ароматические углеводороды) факторы производственной вредности способны индуцировать окислительный стресс и воспаление, что потенциально ведет к ускоренному укорочению теломер [4, 8–10]. Несмотря на имеющиеся данные, сравнительная оценка эффектов изолированного, комбинированного и сочетанного воздействия факторов разной природы в хроническом эксперименте остается недостаточно изученной [11, 12]. Особый интерес представляет изучение эффектов при уровнях воздействия, превышающих гигиенические нормативы, но встречающихся в реальных производственных условиях.

Цель исследования – оценка динамики уменьшения ОДТ у крыс Wistar при изолированном, комбинированном и сочетанном воздействии физических (общая вибрация, шум) и химических (смесь углеводородов) факторов на уровне 1,5 ПДК/ПДУ в хроническом эксперименте.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных [13] и Руководством по уходу за лабораторными животными и их использованию [14], после одобрения Этическим комитетом ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора (протокол № 5 от 10.09.2024). В эксперименте использовали ДНК от 95 самцов крыс линии Wistar ($n = 5$ – фоновые исследования на 0-е сутки; $n = 15$ в каждой группе с эвтаназией (по $n = 5$) на сроке 60-е, 120-е, 180-е сутки). Крысы (возраст 6 мес.) были рандомизированы на шесть групп: Г1 ($n = 5$ на сроке) – изолированное воздействие общей вибрацией (40–200 Гц) в вибрационной камере; Г2 ($n = 5$ на сроке) – изолированное воздействие шумом (75–90 дБА) в шумовой камере; Г3 ($n = 5$ на сроке) – изолированное воздействие смесью химических веществ в концентрации 1,5 ПДК (диметилбензол – 225 мг/м³, бензин – 225 мг/м³, метилбензол – 450 г/м³, пропан-2-он – 1200 мг/м³) в затравочной камере объемом 200 л; Г4 ($n = 5$ на сроке) – комбинированное воздействие вибрацией и шумом; Г5 ($n = 5$ на сроке) – сочетанное воздействие вибрацией, шумом и химической смесью; Г6 ($n = 5$ на сроке) – группа сравнения (контроль) – интактные животные. Воздействие во всех опытных группах осуществляли ежедневно с 9:30 до 10:00, 5 дней в неделю, общая продолжительность эксперимента составила 180 суток.

На 0-е, 60-е, 120-е и 180-е сутки крыс подвергали эвтаназии с использованием хлороформа с последующей некропсией и забором образцов поперечно-полосатой мышечной ткани бедра. Геномную ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции, концентрацию и чистоту препаратов определяли спектрофотометрически (Epoch, BioTek, США). ОДТ оценивали методом количественной ПЦР в реальном времени [2, 10] с использованием гена альбумина в качестве референсного. Амплификацию проводили на детектирующем амплификаторе QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США) в парных 96-луночных планшетах, обеспечивая идентичное расположение реакционных смесей для теломер и референсного гена. Для построения калибровочной кривой и количественной оценки в каждый планшет включали серию разведений ДНК (0,5–30 нг). Отношение T/S (теломеры/однокопийный ген) рассчитывали с помощью штатного программного обеспечения. Контроль качества предусматривал исключение образцов, у которых стандартное отклонение порогового цикла (Ct) в трех аналитических повторностях превышало 0,5. Для обеспечения воспроизводимости и сопоставимости результатов между планшетами использовали три контрольных образца с нормальной, умеренно сниженной и малой длиной теломер, отслеживая стабильность их сигнала.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного пакета STATISTICA 10.0. Ввиду того, что распределение данных отличалось от нормального (критерий Колмогорова – Смирнова), результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Динамика ОДТ у крыс Wistar во всех экспериментальных группах представлена в табл. 1; фоновое значение (0-е сутки) составило 2,38 [1,92; 2,41] усл. ед. Как видно из данных, во всех опытных группах наблюдалось прогрессирующее снижение ОДТ на протяжении эксперимента, в то время как в контрольной группе (Г6) достоверное укорочение теломер произошло лишь к 180-м суткам. В группе контроля (Г6) достоверное уменьшение ОДТ по сравнению с исходным фоном наблюдалось только к 180-м суткам эксперимента, что отражает физиологическое старение животных [15].

Таблица 1. Динамика ОДТ у крыс Wistar в ходе хронического эксперимента

Table 1. Dynamics in the telomere relative length in Wistar rats in a chronic experiment

Экспериментальная группа	Время после начала эксперимента, сут		
	60-е	120-е	180-е
Г1 (общая вибрация)	1,79 [1,72; 2,31]	1,11 [0,98; 1,27]*.#	0,69 [0,62; 0,82]*.#
Г2 (шум)	1,72 [1,51; 1,79]	1,47 [0,96; 1,49]*.#	0,83 [0,77; 0,93]*.#
Г3 (химические вещества)	1,51 [1,39; 1,57]*	1,03 [1,01; 1,13]*	0,67 [0,67; 0,82]*
Г4 (общая вибрация, шум)	1,52 [1,45; 1,78]	1,28 [1,08; 1,29]*.#	1,05 [1,01; 1,09]*.#
Г5 (общая вибрация, шум и токсические вещества)	1,60 [1,59; 1,68]	1,16 [1,10; 1,33]*.#	0,95 [0,86; 1,05]*.#
Г6 (сравнения)	1,84 [1,82; 2,38]	1,79 [1,66; 2,22]	1,52 [1,48; 1,61]*

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – на 0-е сутки, # – группы контроля (Г6) на соответствующие сутки.

Анализ межгрупповых различий показал, что химическое воздействие (Г3) оказывало наиболее ранний эффект: значимое уменьшение ОДТ относительно контроля регистрировалось уже на 60-е сутки, подчеркивая его мощный цитотоксический потенциал [5, 16]. Воздействие изолированной вибрации (Г1) и шума (Г2) приводило к достоверному снижению ОДТ относительно контроля на 120-е и 180-е сутки, что согласуется с концепцией хронического стресса как драйвера клеточного старения [8, 17]. Комбинированное (Г4) и сочетанное (Г5) воздействия также вызывали статистически значимое укорочение теломер на 120-е и 180-е сутки по сравнению с группой Г6. При этом, несмотря на видимые различия в медианных значениях ОДТ между опытными группами, прямое сравнение этих групп между собой на одни и те же сроки (120 и 180 суток) не выявило статистически значимых различий. Таким образом, к концу эксперимента все воздействия привели к схожей степени повреждения, и в рамках данной модели различия между эффектами разных факторов (кроме группы сравнения) не были статистически детектируемы.

Для углубленной оценки динамики процесса проведен анализ скорости уменьшения ОДТ (табл. 2), которую рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{(ОДТ_{t2} - ОДТ_{t1})}{ОДТ_{t1}} \times \frac{1}{\Delta t} \times 100 \%,$$

где V – скорость уменьшения ОДТ (%/сутки); $ОДТ_{t1}$ – медианное значение ОДТ на начало интервала; $ОДТ_{t2}$ – медианное значение ОДТ на конец интервала; Δt – длительность интервала в сутках. Анализ средней скорости за 180 суток подтвердил ведущую роль химического фактора:

в группе Г3 она была максимальной. Группы изолированного воздействия вибрации (Г1) и шума (Г2), а также их комбинаций (Г4, Г5) демонстрировали сопоставимые, но несколько меньшие скорости. В контрольной группе (Г6) скорость была ожидаемо минимальной. Кумулятивное снижение ОДТ к концу эксперимента в группе Г3 почти вдвое превышало величину аналогичного показателя в контроле (см. табл. 2).

Анализ временной динамики скоростей выявил различные паттерны. В контрольной группе наблюдалась тенденция к ускорению укорочения теломер к концу эксперимента, что соответствует нелинейной модели естественного старения. В то же время в большинстве опытных групп, особенно в Г3 (смесь углеводов), регрессионный анализ показал высокую линейность динамики ($R^2 = 0,988$), что свидетельствует о постоянном и интенсивном стрессовом воздействии на протяжении всего эксперимента. Несмотря на явные количественные различия в скоростях, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) не выявил статистически значимых различий между группами ($p = 0,7760$). Это согласуется с результатами попарных сравнений и подтверждает вывод об отсутствии аддитивного эффекта при комбинированных и сочетанных воздействиях в рамках данной экспериментальной модели.

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что хроническое воздействие физических и химических факторов на уровне 1,5 ПДК/ПДУ индуцирует ускоренное уменьшение ОДТ у крыс Wistar. Полученные данные согласуются с современными представлениями о теломерах как о чувствительном биомаркере кумулятивного клеточного стресса [1, 18]. Важным результа-

Таблица 2. Сравнительный анализ скорости уменьшения ОДТ у крыс Wistar по временным интервалам в ходе хронического эксперимента**Table 2.** Comparative analysis in the rate of decrease in telomere relative length in Wistar rats over time intervals during a chronic experiment

Экспериментальная группа	Временной интервал, сут / характер интервала			Средняя скорость за 180 сут, %/сут
	0–60/ начальная фаза / адаптация	60–120 / фаза активного укорочения	120–180 / фаза стабилизации/ истощения	
Группа Г1 (общая вибрация)	–0,413	–0,633	–0,631	–0,394
Группа Г2 (шум)	–0,462	–0,242	–0,725	–0,362
Группа Г3 (химические вещества)	–0,609	–0,530	–0,583	–0,399
Группа Г4 (общая вибрация, шум)	–0,602	–0,263	–0,299	–0,310
Группа Г5 (общая вибрация, шум и токсические вещества)	–0,546	–0,458	–0,302	–0,334
Группа Г6 (сравнения)	–0,378	–0,045	–0,251	–0,201

том является обнаружение различной временной динамики воздействия. Химическая смесь углеводов проявила себя как наиболее агрессивный фактор, вызывающий значимое снижение ОДТ уже через 60 суток и демонстрирующий наибольшую среднюю скорость укорочения теломер. Это может быть связано с ее системным пролонгированным действием, опосредованным как прямым повреждением ДНК, так и индукцией окислительного стресса после проникновения через альвеолокапиллярную мембрану легких и обонятельную луковицу [5, 16]. Физические факторы (вибрация и шум) оказывали отсроченный, но стойкий эффект, что, вероятно, связано с их влиянием на ЦНС и развитием длительного стрессового ответа, сопровождающегося нарушением клеточного гомеостаза [8, 17].

Интересным результатом является отсутствие статистически значимых различий в ОДТ и в скоростях ее укорочения между всеми опытными группами на поздних сроках наблюдения. Это может свидетельствовать о достижении некоего порогового уровня повреждения, за которым скорость уменьшения ОДТ выходит на плато [19, 20], и дополнительные воздействия не приводят к аддитивному эффекту. Укорочение теломер в группе сравнения к 180-м суткам соответствует естественному старению. Учитывая, что 180

суток жизни крысы эквивалентны значительному периоду жизни человека (согласно модели [21], 6-месячная крыса по возрасту соответствует 18-летнему человеку, а 3-летняя – 90-летнему), наблюдаемое в группах воздействия резкое укорочение ОДТ можно рассматривать как модель ускоренного старения, индуцированного факторами производственной вредности [6, 7].

Закключение

Проведенный хронический эксперимент выявил, что воздействие производственных факторов в дозе 1,5 ПДК/ПДУ вызывает достоверное ускоренное укорочение ОДТ у лабораторных животных. Ключевым результатом является установление ведущей роли химических факторов (смеси углеводов), которые вызывают значимое уменьшение ОДТ уже на 60-е сутки, что свидетельствует об их наибольшем и наиболее раннем повреждающем потенциале. Эффекты изолированных и комбинированных физических факторов (вибрация, шум) проявляются на более поздних сроках (к 120-м суткам). При этом к 180-м суткам все опытные группы демонстрируют сопоставимый уровень укорочения теломер, значимо меньший, чем в контрольной группе. Это указывает на разную кинетику истощения

теломерного резерва: в опытных группах он был резко истощен за счет ускоренного укорочения, тогда как в контроле сокращение происходило с естественной, гораздо более медленной скоростью.

Таким образом, полученные данные не только подтверждают перспективность ОДТ в качестве биомаркера для доклинической оценки рисков, но и позволяют ранжировать факторы по скорости инициирования повреждения, выделяя химические как наиболее агрессивные. Для верификации этих выводов необходимы дальнейшие исследования в соответствующих профессиональных когортах.

Список литературы /References

1. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L., Serrano M., Kroemer G. The hallmarks of ageing. *Cell*. 2013;153(6):1194–1217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
2. Максимов В.Н., Малютина С.К., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Воропаева Е.Н., Бобак М., Воевода М.И. Длина теломер лейкоцитов как маркер старения и фактор риска развития возрастзависимых заболеваний у человека. *Успехи геронтол.* 2016;29(5):702–708. doi: 10.34922/AE.2016.29.5.002
- Maximov V.N., Malyutina S.K., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Voropaeva E.N., Bobak M., Voevoda M.I. Length telomere leukocytes as ageing markers and risk factors for age-related diseases in humans. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2016;29(5):702–708. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2016.29.5.002
3. Tyrka A.R., Carpenter L.L., Kao H.T., Porton B., Philip N.S., Ridout S.J., Price L.H. Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number in a community sample of healthy adults. *Exp. Gerontol.* 2015;66:17–20. doi: 10.1016/j.exger.2015.04.002
4. Li H., Wang B., Li D., Li J., Luo Y., Dan J. Roles of telomeres and telomerase in age-related renal diseases (Review). *Mol. Med. Rep.* 2021;23(2):96. doi: 10.3892/mmr.2020.11735
5. Shoeb M., Meier H.C.S., Antonini J.M. Telomeres in toxicology: Occupational health. *Pharmacol. Ther.* 2021;220:107742. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107742
6. Савченко О.А., Новикова И.И., Плотникова О.В. Профессиональные факторы и преждевременное старение (обзор литературы). *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(3):41–48. doi: 10.18699/SSMJ20240304
- Savchenko O.A., Novikova I.I., Plotnikova O.V. Occupational factors and premature aging (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):41–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240304
7. Савченко О.А., Новикова И.И., Савченко О.А. Сравнительная оценка изолированного влияния физических и химических факторов на относительную длину теломер лабораторных животных в модельных условиях. *Анал. риска здоровью*. 2025;(1):106–113. doi: 10.21668/health.risk/2025.1.10
- Savchenko O.A., Novikova I.I., Savchenko O.A. Comparative assessment of the isolated influence of physical and chemical factors on the relative telomere length of laboratory animals in model conditions. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2025;(1):106–113. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2025.1.10
8. Marión R.M., Montero J.J., López de Silanes I., Graña-Castro O., Martínez P., Schoeftner S., Palacios-Fábrega J.A., Blasco M.A. Common telomere changes during in vivo reprogramming and early stages of tumorigenesis. *Stem Cell Reports*. 2017;8(2):460–475. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.01.001
9. Fumagalli M., Rossiello F., Clerici M., Barozzi S., Cittaro D., Kaplunov J.M., Bucci G., Dobrev M., Matti V., Beausejour C.M., Herbig U., Longhese M.P., d'Adda di Fagagna F. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat. Cell Biol.* 2012;14(4):355–365. doi: 10.1038/ncb2466
10. Lee R.S., Zandi P.P., Santos A., Aulinas A., Carey J.L., Webb S.M., McCaul M.E., Resmini E., Wand G.S. Cross-species association between telomere length and glucocorticoid exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(12):e5124–e5135. doi: 10.1210/clinem/dgab519
11. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергетические эффекты при одновременном влиянии физических и химических факторов. *Изв. Самар. науч. центра РАН*. 2016;5(2):290–295
- Zabolotskikh V.V., Vasiliev A.V., Tereshchenko Yu.P. Synergetic effects of simultaneous influence of physical and chemical factors. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2016;5(2):290–295. [In Russian]
12. van den Berg M., Birnbaum L.S. Mixture toxicity: A hot topic in toxicology and chemical risk assessment. *Curr. Opin. Toxicol.* 2023;36:100443. doi: 10.1016/j.cotox.2023.100443
13. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS N 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Режим доступа: <https://base.garant.ru/4090914/>
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes ETS No. 123 (Strasbourg, March 18, 1986). [In Russian]. Available at: <https://base.garant.ru/4090914/>
14. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Washington: National Academies Press, 2011. 220 p. doi: 10.17226/12910

15. Jylhävä J., Pedersen N.L., Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017;21:29–36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046
16. Miri M., Nazarzadeh M., Alahabadi A., Ehsanpoush M.H., Rad A., Lotfi M.H., Sheikhha M.H., Sakhvidi M.J.Z., Nawrot T.S., Dadvand P. Air pollution and telomere length in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Environ. Pollut.* 2019;244:636–647. doi: 10.1016/j.envpol.2018.09.130
17. Hou L., Zhang X., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int. J. Epidemiol.* 2012;41(1):79–105. doi: 10.1093/ije/dyr154
18. Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*. 2015;350(49):1193–1198. doi: 10.1126/science.aab3389
19. Victorelli S., Passos J.F. Telomeres and cell senescence – size matters not. *EBioMedicine*. 2017;21:14–20. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.027
20. Barnes R.P., de Rosa M., Thosar S.A., Dettwiler A.C., Roginskaya V., van Houten B., Bruchez M.P., Stewart-Ornstein J., Opresko P.L. Telomeric 8-oxo-guanine drives rapid premature senescence in the absence of telomere shortening. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2022;29(7):639–652. doi: 10.1038/s41594-022-00790-y
21. Sengupta P. The laboratory rat: Relating its age with human's. *Int. J. Prev. Med.* 2013;4(6):624–630.

Сведения об авторах:

Савченко Олег Андреевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru
Новикова Ирина Игоревна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su
Чуенко Наталья Федоровна, ORCID: 0000-0002-1961-3486, e-mail: natali26.01.1983@yandex.ru

Information about the authors:

Oleg A. Savchenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7110-7871, e-mail: Savchenkooa1969@mail.ru
Irina I. Novikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su
Natalia F. Chuenko, ORCID: 0000-0002-1961-3486, e-mail: natali26.01.1983@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.10.2025
После доработки 11.11.2025
После повторной доработки 09.07.2026
Принята к публикации 09.07.2026

Received 13.10.2025
Revision received 11.11.2025
Second revision received 09.07.2026
Accepted 09.07.2026

Notch-сигналинг в регуляции экспрессии мРНК транскрипционных факторов T-bet и GATA-3 при инфильтративном туберкулезе легких

В.А. Серебрякова, А.Е. Санина, О.И. Уразова

*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

Резюме

Способность наивных Т-лимфоцитов дифференцироваться в различные эффекторные субпопуляции определяется комплексом рецептор-опосредованных сигналов от антигенпрезентирующих клеток и цитокиновым микроокружением. Одним из интересных и не до конца изученных сигнальных путей, принимающих участие в определении направления дифференцировки наивных Т-лимфоцитов, является сигнальный путь Notch. Его подавление с помощью ингибиторов γ -секретазы рассматривают в качестве потенциального патогенетического подхода, регулирующего дифференцировку различных клеток, в том числе субпопуляций Т-лимфоцитов. Цель исследования – изучить влияние ингибитора γ -секретазы DAPT на экспрессию транскрипционных факторов T-bet и GATA-3 в мононуклеарных клетках больных инфильтративным лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. **Материал и методы.** Материалом исследования служили мононуклеарные лейкоциты, выделенные из цельной венозной крови 20 больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Клетки, полученные методом градиентного центрифугирования ($\rho = 1,077$ г/мл), культивировали в инкубационной среде с антигенами CFP10-ESAT6 (10 мкг/мл), ингибитором γ -секретазы (DAPT, 5 мкМ/л, 10 мкМ/л) в комбинации с CFP10-ESAT6 при 5 % CO_2 , 37 °C в течение 72 ч. Определение мРНК генов *GATA-3* и *T-bet* проводили методом ПЦР в режиме «реального времени» с обратной транскрипцией. **Результаты и их обсуждение.** В культурах мононуклеарных клеток больных инфильтративным туберкулезом легких регистрируется гиперэкспрессия мРНК транскрипционных факторов T-bet и GATA-3 с преобладанием фактора транскрипции Th2-лимфоцитов (GATA-3), наиболее выраженная при лекарственно-устойчивом варианте заболевания. Ингибитор γ -секретазы DAPT оказывает дозозависимое модулирующее действие на CFP10-ESAT6-индуцированную экспрессию мРНК T-bet и GATA-3. В концентрации 5 мкМ/л DAPT подавляет экспрессию мРНК GATA-3, при концентрации DAPT 10 мкМ/л уменьшение экспрессии GATA-3 сочетается с повышением уровня мРНК фактора транскрипции Th1-лимфоцитов (T-bet). В культурах мононуклеаров больных инфильтративным лекарственно-устойчивым туберкулезом экспрессия мРНК факторов дифференцировки Th1- и Th2-лимфоцитов в присутствии CFP10-ESAT6 и DAPT (5 и 10 мкМ/л) выше, чем при лекарственно-чувствительном варианте заболевания. **Заключение.** Нарушение регуляции сигнального пути Notch является одним из ключевых механизмов поддержания доминирующего Th2-ответа при туберкулезе легких, особенно при лекарственно-устойчивом варианте заболевания. Ингибитор γ -секретазы DAPT в дозе 10 мкМ/л эффективно корректирует Th1/Th2-дисбаланс в сторону преобладания Th1-лимфоцитов в условиях *in vitro*. Полученные данные могут быть положены в основу дальнейших исследований модуляции Notch-каскада с целью устранения избыточных гуморальных и восстановления Th1-опосредованных реакций, имеющих ключевое значение в формировании эффективного иммунного ответа против микобактерий.

Ключевые слова: туберкулез легких, Т-лимфоциты, T-bet, GATA-3, Notch, ингибитор γ -секретазы, CFP10-ESAT6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Серебрякова В.А., e-mail: serebryakova-val@mail.ru

Для цитирования. Серебрякова В.А., Санина А.Е., Уразова О.И. Notch-сигналинг в регуляции экспрессии мРНК транскрипционных факторов T-bet и GATA-3 при инфильтративном туберкулезе легких. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):118–126. doi: 10.18699/SSMJ20260413

Notch signaling in the regulation of T-bet and GATA-3 transcription factor mRNA expression in infiltrative pulmonary tuberculosis

V.A. Serebryakova, A.E. Sanina, O.I. Urazova

Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovsky tract, 2

Abstract

The ability of naïve T lymphocytes to differentiate into various effector subpopulations is determined by a complex of receptor-mediated signals from antigen-presenting cells and the cytokine microenvironment. One of the intriguing and not fully understood signaling pathways involved in determining the differentiation fate of naïve T lymphocytes is the Notch signaling pathway. Its suppression using γ -secretase inhibitors is considered a potential pathogenetic approach to regulate the differentiation of various cells, including T lymphocyte subpopulations. Aim of the study was to investigate the effect of the γ -secretase inhibitor DAPT on the expression of T-bet and GATA-3 transcription factors in mononuclear cells from patients with infiltrative drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis. **Material and methods.** The study material consisted of mononuclear leukocytes isolated from whole venous blood of 20 patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis. Cells obtained by gradient centrifugation ($\rho = 1.077$ g/ml) were cultured in incubation medium with CFP10-ESAT6 antigens (10 μ g/ml), the γ -secretase inhibitor (DAPT, 5 μ M, 10 μ M) in combination with CFP10-ESAT6 at 5% CO₂, 37 °C for 72 hours. The mRNA levels of *GATA-3* and *T-bet* genes were determined by reverse transcription real-time polymerase chain reaction. The obtained statistical data were processed using the IBM SPSS statistics 25 and Microsoft Office 2013 software packages. **Results and discussion.** Cultures of mononuclear cells from patients with infiltrative pulmonary tuberculosis demonstrated hyperexpression of mRNA for the T-bet and GATA-3 transcription factors, with a predominance of the Th2 lymphocyte transcription factor (GATA-3), which was most pronounced in the drug-resistant form of the disease. The γ -secretase inhibitor DAPT exerted a dose-dependent modulatory effect on the CFP10-ESAT6-induced expression of T-bet and GATA-3 mRNA. At a concentration of 5 μ M, DAPT suppressed the expression of GATA-3 mRNA. At a concentration of 10 μ M DAPT, the decrease in the GATA-3 expression was accompanied by an increase in the level of mRNA for the Th1 lymphocyte transcription factor (T-bet). In mononuclear cell cultures from patients with infiltrative drug-resistant tuberculosis, the expression of mRNA for Th1 and Th2 lymphocyte differentiation factors in the presence of CFP10-ESAT6 and DAPT (5 and 10 μ M) was higher than in the drug-sensitive form of the disease. **Conclusions.** Dysregulation of the Notch signaling pathway is one of the key mechanisms maintaining the dominant Th2 response in pulmonary tuberculosis, especially in the drug-resistant form of the disease. The γ -secretase inhibitor DAPT at a dose of 10 μ M effectively corrected the Th1/Th2 imbalance towards a predominance of Th1 lymphocytes under in vitro conditions. These findings may form the basis for further research on modulating the Notch cascade to eliminate excessive humoral responses and restore Th1-mediated reactions, which are crucial for the formation of an effective immune response against mycobacteria

Key words: pulmonary tuberculosis, T-lymphocytes, T-bet, GATA-3, Notch, γ -secretase inhibitor, CFP10-ESAT6.

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

Correspondence author: Serebryakova V.A., e-mail: serebryakova-val@mail.ru

Citation. Serebryakova V.A., Sanina A.E., Urazova O.I. Notch signaling in the regulation of T-bet and GATA-3 transcription factor mRNA expression in infiltrative pulmonary tuberculosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):118–126. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260413

Введение

Защитный иммунный ответ против *M. tuberculosis* традиционно связывают с клеточными реакциями, обусловленными секрецией Т-хелперами 1-го типа (Th1) интерферона- γ (IFN- γ), активирующего макрофаги, естественные киллеры и Т-клетки CD8⁺ [1–3]. Популяция специфических Т-хелперов 2-го типа (Th2) опосредует активацию В-лимфоцитов с последующей секрецией плазматическими клетками антител. Гумораль-

ные эффекторные механизмы реализуются путем антителозависимой клеточной цитотоксичности, опсонизации, активации системы комплемента, нейтрализации токсинов [4–6].

Главным регулятором дифференцировки и функций Th1-клеток является транскрипционный фактор T-bet, контролирующий экспрессию IFN- γ и рецептора IL-12 [7, 8]. Фактор транскрипции GATA-3 – ключевой фактор, определяющий образование пула специфических Th2-лимфоци-

тов [7, 8], секретирующих цитокины (IL-4, IL-5, IL-13), способные подавлять активность макрофагов и неблагоприятно влиять на исход туберкулеза. Высокий уровень GATA-3 и Th2-цитокинов у больных туберкулезом легких (ТЛ) связывают с прогрессированием заболевания, казеозным некрозом и формированием полостей [9–12].

Способность наивных Т-лимфоцитов дифференцироваться в различные эффекторные субпопуляции определяется комплексом рецептор-опосредованных сигналов от антигенпрезентирующих клеток и цитокиновым микроокружением [7, 13]. Одним из интересных и не до конца изученных сигнальных путей, принимающих участие в определении направления дифференцировки наивных Т-лимфоцитов, является путь Notch [2, 14, 15]. Взаимодействие лигандов Notch (DLL-1, -3, -4, Jagged1, Jagged2) с рецепторами Notch (Notch1, Notch2, Notch3, Notch4) приводит к опосредованному ADAM10 и γ -секретазой высвобождению внутриклеточного домена рецептора Notch (Notch ICD, NICD). После транслокации в ядро NICD образует транскрипционный комплекс с ДНК-связывающим белком CSL/RBP-Jk, белком Mastermind (Maml 1-3) и коактиваторами транскрипции, регулирующими экспрессию генов-мишеней Notch – *HES* и *HEY* [2, 16, 17]. Повышение уровня экспрессии мРНК белков Notch1, DLL1 и Hes1, регистрируемое у больных туберкулезом, коррелирует со степенью тяжести заболевания [2].

Подавление сигнального пути Notch с помощью ингибиторов γ -секретазы рассматривают в качестве потенциального патогенетического подхода, регулирующего дифференцировку различных клеток, в том числе субпопуляций Т-лимфоцитов [11, 18]. К таким ингибиторам относится N-[N-(3,5-дифторфенацетил)-L-аланил]-S-фенилглицина трет-бутиловый эфир (N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester, DAPT). Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния DAPT на экспрессию транскрипционных факторов T-bet и GATA-3 в мононуклеарных клетках больных инфильтративным лекарственно-чувствительным (ЛЧ) и лекарственно-устойчивым ТЛ (ЛУ).

Материал и методы

Исследование проведено на материале 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин, возраст $47,3 \pm 5,21$ года) с впервые выявленным инфильтративным ТЛ, обследованных в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Сибирский госу-

дарственный медицинский университет Минздрава России, протокол № 7924 от 14.10.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинской декларации. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

В зависимости от чувствительности *M. tuberculosis* к противотуберкулезным средствам сформировано две группы больных: первая – 10 пациентов, выделяющих *M. tuberculosis*, резистентные к одному и более противотуберкулезному средству основного ряда; вторая – 10 пациентов, выделяющих *M. tuberculosis* с сохраненной чувствительностью к изониазиду и рифампицину. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев с сопоставимыми характеристиками по возрасту и полу.

Материалом исследования служила цельная венозная кровь, взятая до начала лечения. Мононуклеарные лейкоциты выделяли методом градиентного центрифугирования ($\rho = 1,077$ г/мл). В среду для инкубации вносили антигены (АГ) CFP10-ESAT6 («Диаскинтест», Generium, Россия) в дозе 10 мкг/мл или ингибитор γ -секретазы (DAPT, Tocris Bioscience, Великобритания) в дозе 5 или 10 мкМ/л, предварительно растворенный в 0,1%-м растворе диметилсульфоксида (ДМСО) (Sigma-Aldrich, США), в комбинации с CFP10-ESAT6. Доза была определена при оценке цитотоксичности аллергена туберкулезного рекомбинантного CFP10/ESAT-6 в МТТ-тесте. ДМСО и ингибитор γ -секретазы в используемых концентрациях не вызывали гибели клеток в условиях *in vitro*. Мононуклеарные клетки инкубировали в питательной среде RPMI-1640 с L-глутамином (ООО «БиолоТ», Россия) в газовой среде 5 % CO₂ при 37 °C в течение 72 ч. Для определения мРНК генов *GATA-3* (маркер Th2-лимфоцитов) и *T-bet* (маркер Th1-лимфоцитов) проводили ПЦР в режиме «реального времени» с обратной транскрипцией. На первом этапе выделяли РНК из мононуклеаров периферической крови (RNeasy Plus Mini Kit, QIAGEN, Германия), затем осуществляли реакцию обратной транскрипции («СИНТОЛ», Россия). После получения кДНК выполняли ПЦР в режиме «реального времени» с использованием набора реактивов «2,5-кратная реакционная смесь для проведения ПЦР-РВ» («Синтол», Россия) и набора олигонуклеотидов (масштаб синтеза 2 (5–7 о.е.)) для ПЦР-РВ (ООО «МЕДИГЕН», Россия).

Полученный статистический материал обрабатывали в пакете прикладных программ IBM SPSS Statistics 25 (Statistical Package for the Social Sciences, США) и Microsoft Office 2013. Тест

Шапиро – Уилка использовали для проверки соответствия выборочных данных нормальному распределению. В качестве средневыборочных характеристик использовали медиану, 1-й и 3-й квартили (Me [Q1; Q3]), так как количественные параметры в группах исследования не подчинялись нормальному закону распределения. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей между исследуемыми выборками применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни, для оценки значимости различий зависимых данных внутри группы – критерий Уилкоксона. Результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В интактных культурах клеток больных инфильтративным ТЛ обеих групп отмечалось повышение экспрессии мРНК транскрипционных факторов T-bet и GATA-3, наиболее выраженное при ЛУ варианте заболевания (таблица). Стимуляция культур мононуклеарных лейкоцитов антигенами микобактерий CFP10-ESAT6 сопровождалась увеличением экспрессии мРНК обоих факторов как у здоровых индивидуумов, так и у пациентов с инфильтративным ЛЧ и ЛУ ТЛ. У больных ТЛ обеих групп экспрессия генов *T-bet* и *GATA-3* в 1,3 и 1,6 раза соответственно превышала таковую в группе контроля (см. таблицу).

Добавление в среду инкубации АГ CFP10-ESAT6 и ингибитора γ -секретазы DAPT в концентрации 5 мкМ/л у пациентов с инфильтративным ТЛ приводило к уменьшению экспрессии мРНК GATA-3 в 1,2 раза, экспрессия мРНК T-bet достоверно не изменялась. У здоровых доноров снижение экспрессии гена *GATA-3* сочеталось с повышением экспрессии гена *T-bet* (см. таблицу). Культивирование мононуклеаров в условиях антигенной стимуляции и добавления DAPT в концентрации 10 мкМ/л у больных инфильтративным ТЛ обеих групп и у здоровых индивидуумов приводило к увеличению экспрессии мРНК транскрипционного фактора дифференцировки Th1-лимфоцитов T-bet в 1,2 раза, экспрессия мРНК транскрипционного фактора дифференцировки Th2-лимфоцитов GATA-3 у здоровых доноров, больных ЛЧ и ЛУ ТЛ, напротив, была соответственно в 1,4, 1,5 и 1,7 раза ниже аналогичных показателей, регистрируемых при инкубации клеток только с антигенами CFP10-ESAT6 (см. таблицу).

У больных инфильтративным ЛЧ и ЛУ ТЛ в условиях инкубирования клеток с антигенами микобактерий CFP10-ESAT6 и DAPT в концен-

трациях 5 и 10 мкМ/л экспрессия мРНК T-bet и GATA-3 была соответственно в 1,3 и 1,4 раза выше, чем у здоровых индивидуумов. У пациентов с ЛУ формой заболевания в культурах мононуклеаров при инкубации клеток с антигенами CFP10-ESAT6, антигенами CFP10-ESAT6 и DAPT в концентрациях 5 и 10 мкМ/л экспрессия мРНК транскрипционных факторов дифференцировки Th1- и Th2-лимфоцитов достоверно превышала аналогичные показатели у больных ЛЧ ТЛ (см. таблицу).

Обсуждение

M. tuberculosis вызывают смешанный специфический иммунный ответ, включающий Т-клеточные и гуморальные реакции [4–6]. Поляризацию активированных наивных Т-лимфоцитов в зрелые клетки Th1-/Th2-фенотипа регулируют многие факторы: локальная цитокиновая среда, тип антигенпрезентирующих клеток, аффинитет Т-клеточного рецептора к комплексу «антиген – главный комплекс гистосовместимости» и др. [7, 13]. Рецепторное межклеточное взаимодействие и комплекс молекулярных сигналов запускают активацию нижестоящих внутриклеточных сетей факторов транскрипции [1, 19].

Статус ключевых белков, регулирующих пролиферацию, апоптоз и дифференцировку Т-лимфоцитов, принадлежит белкам-преобразователям сигналов STAT (signal transducer and activator of transcription) [8, 19]. Активация транскрипционного фактора STAT4 в присутствии IL-12, последующие димеризация и транслокация в ядро индуцируют экспрессию гена *TBX21*, кодирующего транскрипционный фактор T-bet, обуславливающий дифференцировку Th1-лимфоцитов, и способного аутокринно активировать фактор STAT1, поддерживающий экспрессию T-bet. Передача сигналов IL-2 приводит к активации STAT5, индуцирующего экспрессию генов, кодирующих факторы транскрипции и рецепторы цитокинов (IL-12R, IL-2R), необходимые для дальнейшего развития лимфоцитов по пути Th1 [1]. Активации белка STAT6 в условиях паракринной и аутокринной стимуляции IL-4 приводят к экспрессии транскрипционного фактора GATA-3, определяющего дифференцировку лимфоцитов фенотипа Th2 [1, 8, 15]. Фактор транскрипции GATA-3 стимулирует образование Th2-цитокинов, привлекающих и активирующих макрофаги и эозинофилы – IL-4, IL-5, IL-13. Сигнальный каскад IL-2/STAT5 индуцирует независимую от GATA-3 экспрессию IL-4 и IL-4R α , что способствует поддержанию пула Th2-лимфоцитов [1].

Уровень экспрессии мРНК T-bet и GATA-3 в культуре мононуклеарных лейкоцитов у больных инфильтративным туберкулезом легких, отн. ед.

mRNA expression levels of T-bet and GATA-3 in cultures of mononuclear leukocytes in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis, rel. units

Условия культивирования	Доноры	Больные ТЛ	
		ЛЧ штамм	ЛУ штамм
Экспрессия мРНК T-bet			
Интактная культура	0,65 (0,59–0,77)	0,99 (0,90–1,04) $p_1 < 0,001$	1,06 (1,02–1,13) $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,043$
С добавлением АГ	0,85 (0,67–0,95) $p_2 = 0,002$	1,07 (1,02–1,12) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,010$	1,12 (1,11–1,23) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,015$ $p_4 = 0,039$
С добавлением АГ и DAPT (5 мкМ/л)	0,88 (0,74–0,96) $p_3 = 0,006$	1,09 (1,05–1,14) $p_1 < 0,001$	1,16 (1,13–1,25) $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,038$
С добавлением АГ и DAPT (10 мкМ/л)	0,97 (0,83–1,08) $p_3 < 0,001$	1,26 (1,20–1,27) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,010$	1,32 (1,28–1,43) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,030$ $p_4 = 0,036$
Экспрессия мРНК GATA-3			
Интактная культура	0,98 (0,86–1,00)	1,56 (1,50–1,60) $p_1 < 0,001$	1,65 (1,60–1,71) $p_1 < 0,001$ $p_4 = 0,014$
С добавлением АГ	1,09 (1,01–1,11) $p_2 < 0,001$	1,72 (1,67–1,77) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,025$	1,77 (1,69–1,80) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,010$
С добавлением АГ и DAPT (5 мкМ/л)	1,06 (0,10–1,08) $p_3 = 0,001$	1,35 (1,30–1,42) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,010$	1,53 (1,50–1,56) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,010$ $p_4 < 0,001$
С добавлением АГ и DAPT (10 мкМ/л)	0,79 (0,70–0,90) $p_3 < 0,001$	1,10 (1,02–1,14) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,010$	1,18 (0,98–1,23) $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,010$ $p_4 = 0,020$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров, p_2 – в интактной культуре, p_3 – при стимуляции АГ, p_4 – у больных ЛЧ ТЛ.

В регуляции направления дифференцировки наивных Т-лимфоцитов принимает участие сигнальный путь Notch [14, 15, 20]. Notch-каскад рассматривают в качестве усилителя передачи сигналов от Т-клеточного рецептора (TCR) [14, 20]. Его активация способствует удержанию в ядре белков транскрипционного фактора NF-κB (p50, p65) и участвует в цикле положительной обратной связи, регулирующей продукцию IL-2 и экспрессию CD25 [14]. Взаимодействие лиганда DLL-1 на антигенпрезентирующих клетках с рецепторами Notch1/Notch2 на наивных Т-лимфоцитах инициирует синтез IFN-γ [15] и активирует транскрипцию гена *TBX21* с помощью RBP-J-зависимого механизма [14], способствуя дифференцировке Т-клеток CD4⁺ в фенотип Th1 [14, 15]. Формирование лиганд-рецепторного комплекса Jagged-Notch1/Notch2 приводит к экспрессии гена *IL4* и способствует дифференцировке лимфоцитов фенотипа Th2 [15].

Сигнальные пути Notch и JAK-STAT могут взаимодействовать между собой как выше- и нижестоящие регулятор. При бактериальной инфекции, опосредованной индукцией TLR, экспрессия DLL-1 регулируется STAT3-зависимой транскрипцией [21]. STAT3 активируется в присутствии активного Notch, а также эффекторов Notch – Hes1 и Hes5. Белки Hes, связываясь с JAK2 и STAT3, способствуют образованию комплекса между JAK2 и STAT3, тем самым стимулируя фосфорилирование и активацию STAT3 [17, 22]. Подавление эндогенной экспрессии Hes1 снижает индукцию фосфорилирования STAT3 [22].

Повышение экспрессии мРНК T-bet и GATA-3, установленное у больных с инфильтративным ТЛ, свидетельствует о комплексной активации клеточных и гуморальных реакций иммунной защиты. Уровень экспрессии транскрипционного фактора GATA-3, в среднем в 1,5 раза превышающий аналогичный показатель у здоровых доноров, указывает на сдвиг дифференцировки Т-лимфоцитов в сторону Th2-фенотипа. Полученные результаты не противоречат современной концепции иммунопатогенеза туберкулеза, согласно которой дисбаланс Th1/Th2-ответа с преобладанием Th2-лимфоцитов играет центральную роль в прогрессировании заболевания и формировании лекарственной устойчивости [11, 23, 24], поскольку способствует внутриклеточному росту *M. tuberculosis* [15] за счет подавления функции макрофагов под действием IL-4 и IL-13 [9]. Повышение уровня IL-4 у больных ТЛ связывают с более тяжелым течением заболевания [10]. Наиболее выраженное увеличение популяции Th2-клеток у пациентов с лекарственной устой-

чивостью *M. tuberculosis* может быть связано с глубокой иммунной дисфункцией, обусловленной нарушением регуляции цитокиновых сетей [9, 12, 24, 25].

Увеличение экспрессии мРНК T-bet и GATA-3 при добавлении к суспензии клеток антигенов CFP10-ESAT6 у здоровых доноров является проявлением физиологической реакции клеток на антигенную стимуляцию в условиях *in vitro*. Более выраженное повышение экспрессии транскрипционных факторов T-bet и GATA-3, установленное у больных инфильтративным ЛЧ и ЛУ ТЛ, свидетельствует о сенсибилизации клеток к антигенам *M. tuberculosis* и является проявлением гиперергии. Белки ESAT-6 и CFP-10, нарушая апоптоз макрофагов и созревание фагосом, имеют решающее значение для патогенности и роста *M. tuberculosis* [26]. ESAT-6 подавляет эффектор-ные функции антигенпрезентирующих клеток, модулируя передачу сигналов через TLR2, что приводит к угнетению активности NF-κB и факторов, регулирующих синтез интерферона. Белок CFP-10 ингибирует Th1-реакции на антигены *M. tuberculosis* [27]. Исследование дозозависимого влияния ингибитора γ-секретазы на коррекцию дисбаланса Th1/Th2-лимфоцитов во всех группах обследуемых позволило установить уменьшение экспрессии транскрипционного фактора GATA-3 на фоне повышения экспрессии мРНК T-bet при добавлении DAPT в дозе 10 мкМ/л. Инкубирование клеток с DAPT в меньшей концентрации (5 мкМ/л) сопровождалось только подавлением экспрессии мРНК GATA-3.

Полученные результаты согласуются с данными о стимулирующей роли сигнального пути Notch в дифференцировке Th2-лимфоцитов [8, 11]. Notch-каскад напрямую активирует вышестоящий промотор гена *GATA3* и транскрипцию гена *IL4* через консервативные сайты связывания RBP-J в энхансере HS5 [8, 28]. Последующая аутокринная/паракринная выработка IL-4 усиливает дифференцировку Th2-клеток. По механизму положительной обратной связи белок GATA-3 усиливает экспрессию кодирующего его гена, и этот эффект синергически усиливается Notch [28]. Блокада γ-секретазы вмешивается в начальный этап активации пути Notch и подавляет обусловленную им активацию экспрессии гена *GATA3*.

Стимулирующий эффект DAPT на экспрессию транскрипционного фактора T-bet может быть связан с прямым подавлением Notch-опосредованной транскрипции GATA-3. Известно, что *GATA-3* способен ингибировать экспрессию STAT4 и IL-12Rβ2 независимо от IL-4 с последующим подавлением дифференцировки

Th1-лимфоцитов [29]. Вероятно, блокада сигнального Notch-каскада приводит к угнетению транскрипции мРНК GATA-3 и устраняет GATA-3-опосредованную репрессию T-bet. Последующее восстановление работы каскада IFN- γ -STAT1-T-bet, функционирующего как петля положительной обратной связи, обуславливает дифференцировку и активацию Th1-лимфоцитов [30]. Установленные в разных условиях инкубации (с АГ CFP10-ESAT6, АГ и DAPT в концентрациях 5 и 10 мкМ/л) более выраженные изменения экспрессии мРНК транскрипционных факторов GATA-3 и T-bet больных инфильтративным ЛУ ТЛ свидетельствует о более глубокой дисфункции регуляторных механизмов Notch-опосредованной дифференцировки Th1- и Th2-лимфоцитов.

Заключение

Нарушение регуляции сигнального пути Notch является одним из ключевых механизмов поддержания доминирующего Th2-ответа при ТЛ, особенно при ЛУ варианте заболевания. Ингибитор γ -секретазы DAPT в дозе 10 мкМ/л эффективно корректирует Th1/Th2-дисбаланс в сторону преобладания Th1-лимфоцитов в условиях *in vitro*. Полученные данные могут быть положены в основу дальнейших исследований модуляции Notch-каскада с целью устранения избыточных гуморальных и восстановления Th1-опосредованных реакций, имеющих ключевое значение в формировании эффективного иммунного ответа против микобактерий.

Список литературы / References

- Powell M.D., Read K.A., Sreekumar B.K., Oestreich K.J. Ikaros zinc finger transcription factors: regulators of cytokine signaling pathways and CD4⁺ T helper cell differentiation. *Front. Immunol.* 2019;10:1299. doi: 10.3389/fimmu.2019.01299
- Xie J., Chen Y., Chen S., Long H., Zhang W., Liu G. The potential value of Notch1 and DLL1 in the diagnosis and prognosis of patients with active TB. *Front. Immunol.* 2023;14:1134123. doi: 10.3389/fimmu.2023.1134123
- Hou Y., Sun L., LaFleur M.W., Huang L., Lambden C., Thakore P.I., Geiger-Schuller K., Kimura K., Yan L., Zang Y., Tang R., Shi J., Barilla R., Deng L., Subramanian A., Wallrapp A., Choi H.S., Kye Y.C., Ashenberg O., Schiebinger G., Doench J.G., Chiu I.M., Regev A., Sharpe A.H., Kuchroo V.K. Neuropeptide signalling orchestrates T cell differentiation. *Nature.* 2024;635(38):444–452. doi: 10.1038/s41586-024-08049-w
- Carabali-Isajar M.L., Rodríguez-Bejarano O.H., Amado T., Patarroyo M.A., Izquierdo M.A., Lutz J.R., Ocampo M. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2023;39(8):206. doi: 10.1007/s11274-023-03636-x
- Wang Q., Nag D., Baldwin S.L., Coler R.N., McNamara R.P. Antibodies as key mediators of protection against Mycobacterium tuberculosis. *Front. Immunol.* 2024;15:1430955. doi: 10.3389/fimmu.2024.1430955
- Grace P.S., Peters J.M., Sixsmith J., Lu R., Irvine E.B., Luedeman C., Fenderson B.A., Vickers A., Slein M.D., McKittrick T., Wei M.H., Cummings R.D., Wallace A., Cavacini L.A., Choudhary A., Proulx M.K., Sundling C., Källénus G., Reljic R., Ernst J.D., Casadevall A., Loch C., Pinter A., Sasseti C.M., Bryson B.D., Fortune S.M., Alter G. Antibody-Fab and -Fc features promote Mycobacterium tuberculosis restriction. *Immunity.* 2025;58(6):1586–1597.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2025.05.004
- Kim H.K., Jeong M.G., Hwang E.S. Post-translational modifications in transcription factors that determine T helper cell differentiation. *Mol. Cells.* 2021;44(5):318–327. doi: 10.14348/molcells.2021.0057
- Fang D., Healy A., Zhu J. Differential regulation of lineage-determining transcription factor expression in innate lymphoid cell and adaptive T helper cell subsets. *Front. Immunol.* 2023;13:1081153. doi: 10.3389/fimmu.2022.1081153
- Rook G.A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis. *Curr. Mol. Med.* 2007;7(3):327–337. doi: 10.2174/156652407780598557
- Cavalcanti Y.V., Brelaz M.C., Neves J.K., Ferraz J.C., Pereira V.R. Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. *Pulm. Med.* 2012;2012:745483. doi: 10.1155/2012/745483
- Li Q., Zhang J., Ma L., Wu C., Zhao J., Guan W., Li X., Yang X., Wen F. ILC2s induce adaptive Th2-type immunity in different stages of tuberculosis through the Notch-GATA3 pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2021;101(Pt B):108330. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108330
- Arce-Aceves M.F., Espinosa-Neira R., Mata-Espinosa D.A., Barrios-Payan J.A., Castellán-Sánchez H.G., Alcaraz-Estrada S.L., Castañón-Arreola M., Hernández-Pando R. Fitness costs of Mycobacterium tuberculosis resistant to rifampicin is compensated by rapid Th2 polarization mediated by early and high IL-4 production during mice infection. *Sci. Rep.* 2025;15(1):2811. doi: 10.1038/s41598-024-81446-3
- Al-Aghbar M.A., Espino Guarch M., van Panhuys N. IL-2 amplifies quantitative TCR signalling inputs to drive Th1 and Th2 differentiation. *Immunology.* 2024;173(1):196–208. doi: 10.1111/imm.13821

14. Riella L.V., Ueno T., Batal I., de Serres S.A., Bassil R., Elyaman W., Yagita H., Medina-Pestana J.O., Chandraker A., Najafian N. Blockade of Notch ligand $\delta 1$ promotes allograft survival by inhibiting alloreactive Th1 cells and cytotoxic T cell generation. *J. Immunol.* 2011;187(9):4629–4638. doi: 10.4049/jimmunol.1004076
15. Serrano-Coll H., Acevedo-Saenz L., Cardona-Castro N. A hypothetical role for Notch signaling pathway in immunopathogenesis of leprosy. *Med. Hypotheses.* 2017;109:162–169. doi: 10.1016/j.mehy.2017.10.009
16. Shen W., Huang J., Wang Y. Biological significance of NOTCH signaling strength. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:652273. doi: 10.3389/fcell.2021.652273
17. Tulip I.J., Kim S.O., Kim E.J., Kim J., Lee J.Y., Kim H., Kim S.C. Combined inhibition of STAT and Notch signalling effectively suppresses tumorigenesis by inducing apoptosis and inhibiting proliferation, migration and invasion in glioblastoma cells. *Anim. Cells Syst. (Seoul).* 2021;25(3):161–170. doi: 10.1080/19768354.2021.1942983
18. Zhou M., Cui Z.L., Guo X.J., Ren L.P., Yang M., Fan Z.W., Han R.C., Xu W.G. Blockade of notch signalling by γ -secretase inhibitor in lung T cells of asthmatic mice affects T cell differentiation and pulmonary inflammation. *Inflammation.* 2015;38(3):1281–1288. doi: 10.1007/s10753-014-0098-5
19. Tolomeo M., Cascio A. STAT4 and STAT6, their role in cellular and humoral immunity and in diverse human diseases. *Int. Rev. Immunol.* 2024;43(6):394–418. doi: 10.1080/08830185.2024.2395274
20. Neal L.M., Qiu Y., Chung J., Xing E., Cho W., Malachowski A.N., Sandy-Sloat A.R., Osterholzer J.J., Maillard I., Olszewski M.A. T cell-restricted notch signaling contributes to pulmonary Th1 and Th2 immunity during cryptococcus neoformans infection. *J. Immunol.* 2017;199(2):643–655. doi: 10.4049/jimmunol.1601715
21. Ghosh S., Mitra P., Saha U., Nandi R., Jena S., Ghosh A., Roy S.S., Acharya M., Biswas N.K., Singh S. NOTCH pathway inactivation reprograms stem-like oral cancer cells to JAK-STAT dependent state and provides the opportunity of synthetic lethality. *Transl. Oncol.* 2023;32:101669. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101669
22. Kamakura S., Oishi K., Yoshimatsu T., Nakafuku M., Masuyama N., Gotoh Y. Hes binding to STAT3 mediates crosstalk between Notch and JAK-STAT signalling. *Nat. Cell Biol.* 2004;6(6):547–554. doi: 10.1038/ncb1138
23. Xu H., Yang Y., Wu Q., Zhang Y. Th1/Th2 Imbalance and elevated PD-L1 in pleural effusion predict the risk of multi-drug resistant tuberculous pleuritis. *Iran. J. Immunol.* 2020;17(1):1–13. doi: 10.22034/iji.2020.80290
24. Wu Q., Huang Y., Zhou Y., Zhou G., Wu H., He J. Study of the association of interferon- γ gene polymorphisms and Th1/Th2 balance in tuberculosis susceptibility. *Am. J. Transl. Res.* 2021;13(5):5533–5539.
25. Tan Q., Xie W.P., Min R., Dai G.Q., Xu C.C., Pan H.Q., Miao C.D., Yang Z., Xu W.G., Wang H. Characterization of Th1- and Th2-type immune response in human multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;31(6):1233–1242. doi: 10.1007/s10096-011-1434-4
26. Mohammadnabi N., Shamseddin J., Emadi M., Bodaghi A.B., Varseh M., Shariati A., Rezaei M., Dastanjan M., Farahani A. Mycobacterium tuberculosis: The mechanism of pathogenicity, immune responses, and diagnostic challenges. *J. Clin. Lab. Anal.* 2024;38(23):e25122. doi: 10.1002/jcla.25122
27. Bansal K., Sinha A.Y., Ghorpade D.S., Togsarimalemath S.K., Patil S.A., Kaveri S.V., Balaji K.N., Bayry J. Src homology 3-interacting domain of Rv1917c of Mycobacterium tuberculosis induces selective maturation of human dendritic cells by regulating PI3K-MAPK-NF- κ B signaling and drives Th2 immune responses. *J. Biol. Chem.* 2010;285(47):36511–36522. doi: 10.1074/jbc.M110.158055
28. Amsen D., Spilianakis C.G., Flavell R.A. How are T(H)1 and T(H)2 effector cells made? *Curr. Opin. Immunol.* 2009;21(2):153–160. doi: 10.1016/j.coi.2009.03.010
29. Mowen K.A., Glimcher L.H. Signaling pathways in Th2 development. *Immunol. Rev.* 2004;202:203–222. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00209.x
30. Zhu L., Qiu C., Dai L., Zhang L., Feng M., Yang Y., Qiu C., Zhang A., Huang J., Wang Y., Wan Y., Zhao C., Wu H., Lyu J., Zhang X., Xu J. Hsa-miR-31 Ggoverns T-cell homeostasis in HIV protection via IFN- γ -Stat1-T-Bet axis. *Front. Immunol.* 2021;12:771279. doi: 10.3389/fimmu.2021.771279

Сведения об авторах:

Серебрякова Валентина Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7078-4988,
e-mail: serebryakova-val@mail.ru

Санина Алина Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-9261-635X, e-mail: albe4303@mail.ru

Уразова Ольга Ивановна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-9457-8879,
e-mail: urazova.oi@ssmu.ru

Information about the authors:

Valentina A. Serebryakova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7078-4988,
e-mail: serebryakova-val@mail.ru

Alina E. Sanina, ORCID: 0000-0002-9261-635X, e-mail: albe4303@mail.ru

Olga I. Urazova, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS,
ORCID: 0000-0002-9457-8879, e-mail: urazova.oi@ssmu.ru

Поступила в редакцию 02.10.2025

После доработки 09.10.2025

Принята к публикации 10.06.2026

Received 02.10.2025

Revision received 09.10.2025

Accepted 10.06.2026

Фармакокинетика и распределение в тканях 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамида, аллостерического агониста рецептора лютеинизирующего гормона, при индукции овуляции у неполовозрелых самок крыс

Е.А. Шпакова¹, А.С. Печальнова¹, К.В. Деркач¹, В.Н. Сорокоумов^{1,2}, И.И. Зорина¹, И.В. Романова¹, Е.А. Колобова², А.О. Шпаков¹

¹ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

² Санкт-Петербургский государственный университет
198504, г. Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр., 26

Резюме

Гонадотропины широко применяют в клинике для контролируемой индукции овуляции, но они имеют ряд серьезных побочных эффектов, к которым относится гиперстимуляция яичников. Альтернативой им могут стать низкомолекулярные аллостерические агонисты рецептора лютеинизирующего гормона (ЛГ), в том числе разработанное нами соединение 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (ТР03), но их фармакокинетика и распределение в тканях практически не исследованы. Цель исследования – изучение динамики изменения содержания ТР03 в крови при его использовании для индукции овуляции у неполовозрелых самок крыс, стимулированных фоллимагом, а также оценка распределения ТР03 в яичниках и печени животных. **Материал и методы.** Неполовозрелым самкам крыс, стимулированным фоллимагом, вводили ТР03 (15 мг/кг, внутривентриально), после чего в течение 24 ч оценивали уровни эстрадиола и прогестерона в крови и число предовуляторных фолликулов и желтых тел в яичниках. С помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией измеряли содержание ТР03 в плазме крови, яичниках и печени. **Результаты.** ТР03 повышал содержание прогестерона в крови (максимум через 8 ч) и через 16–24 ч приводил к образованию желтых тел. ТР03 определялся в плазме крови на протяжении 24 ч, его максимальная концентрация ($C_{\max}$, 3530 нг/мл) достигалась через 0,25 ч ($T_{\max}$) после введения, что указывает на быструю абсорбцию соединения. Период полувыведения ($t_{1/2}$) для ТР03 составил 3,11 ч, величина среднего времени удерживания (MRT) в организме – 4,29 ч. Показано накопление ТР03 в яичниках и печени уже через 1 ч после введения. **Заключение.** ТР03 стимулирует рецептор ЛГ, повышает продукцию прогестерона и вызывает овуляцию у неполовозрелых самок крыс. Его высокая эффективность как индуктора овуляции во многом обусловлена быстрым поступлением в кровь и эффективной абсорбцией в яичниках.

Ключевые слова: аллостерический агонист, рецептор лютеинизирующего гормона, овуляция, овариальный стероидогенез, фармакокинетика, период полувыведения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-20122).

Автор для переписки. Шпаков А.О., e-mail: alex_shpakov@list.ru

Для цитирования. Шпакова Е.А., Печальнова А.С., Деркач К.В., Сорокоумов В.Н., Зорина И.И., Романова И.В., Колобова Е.А., Шпаков А.О. Фармакокинетика и распределение в тканях 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамида, аллостерического агониста рецептора лютеинизирующего гормона, при индукции овуляции у неполовозрелых самок крыс. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):127–137. doi: 10.18699/SSMJ20260414

Pharmacokinetics and tissue distribution of 5-amino-*N*-tert-butyl-2-(methylsulfanyl)-4-(3-(nicotinamido)phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide, an allosteric agonist of the luteinizing hormone receptor, during ovulation induction in immature female rats

E.A. Shpakova¹, A.S. Pechalnova¹, K.V. Derkach¹, V.N. Sorokoumov^{1,2}, I.I. Zorina¹, I.V. Romanova¹, E.A. Kolobova², A.O. Shpakov¹

¹ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS
194223, Saint-Petersburg, Toreza ave., 44

² Saint Petersburg State University
198504, Saint-Petersburg, Petrodvorets, University ave., 26

Abstract

Gonadotropins are widely used clinically for controlled ovulation induction, but they have a number of serious side effects, including ovarian hyperstimulation. Low-molecular-weight allosteric agonists of the luteinizing hormone (LH) receptor, including our newly developed compound 5-amino-*N*-tert-butyl-2-(methylsulfanyl)-4-(3-(nicotinamido)phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide (TP03), may be an alternative. However, their pharmacokinetics and tissue distribution remain largely unstudied. Aim of the study was to investigate the dynamics of changes in TP03 blood levels during its use to induce ovulation in immature female rats stimulated with follimag, as well as to evaluate TP03 distribution in the ovaries and liver of the animals. **Material and methods.** Immature female rats stimulated with follimag were administered with TP03 (15 mg/kg, intraperitoneally). Blood estradiol and progesterone levels, as well as the number of preovulatory follicles and corpora lutea in the ovaries, were then assessed over 24 hours. TP03 levels in plasma, ovaries, and liver were measured using reversed-phase HPLC with tandem mass spectrometry. **Results.** TP03 increased blood progesterone content (peaking at 8 hours) and resulted in corpora lutea formation after 16–24 hours. TP03 was detectable in plasma for 24 hours, reaching its maximum concentration ($C_{\max}$, 3530 ng/ml) 0.25 hours ($T_{\max}$) after administration, indicating rapid absorption of the compound. The half-life ($t_{1/2}$) of TP03 was 3.11 hours, and the mean residence time (MRT) in the body was 4.29 hours. TP03 accumulation in the ovaries and liver was demonstrated as early as 1 hour after administration. **Conclusions.** TP03 stimulates the LH receptor, increases progesterone production, and induces ovulation in immature female rats. Its high effectiveness as an ovulation inducer is largely due to its rapid entry into the bloodstream and effective absorption in the ovaries.

Key words: allosteric agonist, luteinizing hormone receptor, ovulation, ovarian steroidogenesis, pharmacokinetics, half-life.

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

Financing. This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 19-75-20122).

Correspondence author. Shpakov A.O., e-mail: alex_shpakov@list.ru

Citation. Shpakova E.A., Pechalnova A.S., Derkach K.V., Sorokoumov V.N., Zorina I.I., Romanova I.V., Kolobova E.A., Shpakov A.O. Pharmacokinetics and tissue distribution of 5-amino-*N*-tert-butyl-2-(methylsulfanyl)-4-(3-(nicotinamido)phenyl)thieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide, an allosteric agonist of the luteinizing hormone receptor, during ovulation induction in immature female rats. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):127–137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260414

Введение

Разработка эффективных и безопасных стратегий для индукции овуляции, в том числе при вспомогательных репродуктивных технологиях, является одной из острейших проблем эндокринологии и репродуктивной медицины. В настоящее время для этого используют препараты

гонадотропинов – мочевого и рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и рекомбинантного лютеинизирующего гормона (ЛГ), но они применяются в сравнительно высоких дозах, превышающих физиологические концентрации ЛГ в крови [1, 2]. В результате происходит гиперактивация рецептора ЛГ/ХГЧ в яичниках с последующей его десенситизацией,

а также усиливается экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что может стать причиной развития опасного для здоровья пациентов синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) [3, 4]. Наряду с этим гонадотропины обладают низкой избирательностью по отношению к внутриклеточным каскадам в клетках-мишенях, что обусловлено взаимодействием активированного гормоном рецептора ЛГ/ХГЧ с различными типами G-белков (G_s , $G_{q/11}$, $G_{i/o}$) и β -аррестинов [5, 6], а также запуском внутриклеточного эндосомального сигналинга [7]. Многие побочные эффекты препаратов ЛГ и ХГЧ обусловлены также тем, что паттерн их N-гликозирования отличается от такового у природных гормонов [8, 9]. Важно, что N-гликозирование влияет не только на аффинность гонадотропинов к рецептору, но и на предвзятость сигнальной трансдукции [9, 10].

Все вышесказанное требует разработки альтернативных подходов для индукции овуляции. Наибольшие ожидания здесь связывают с низкомолекулярными аллостерическими регуляторами рецептора ЛГ/ХГЧ, в том числе с производными тиено[2,3-*d*]-пиримидина. Нами разработаны два таких производных – ТР03 и ТР4/2, наделенные свойствами прямых аллостерических агонистов рецептора ЛГ/ХГЧ [11, 12], причем способ применения ТР03 для индукции овуляции в настоящее время запатентован [12]. При введении неполовозрелым самкам крыс они стимулировали продукцию прогестерона, повышали экспрессию белков, ответственных за поздние стадии фолликулогенеза и овуляцию, вызывали образование желтых тел (ЖТ), причем эти эффекты были сопоставимы с таковыми ХГЧ [11]. ТР03 и ТР4/2 по стероидогенному эффекту и способности вызывать овуляцию не уступали разработанному голландскими учеными соединению Org43553, также относящемуся к классу тиено[2,3-*d*]-пиримидинов [13, 14]. В отличие от ХГЧ, тиено[2,3-*d*]-пиримидиновые производные не вызывали значительного подъема уровня VEGF и не подавляли экспрессию рецептора ЛГ/ХГЧ [11, 14]. Для разработки лекарственных форм и оптимизации способов доставки тиено[2,3-*d*]-пиримидинов, в том числе ТР03, необходимо изучение их фармакокинетики и распределения в тканях, включая яичники (основную мишень) и печень, где преимущественно происходит деградация экзогенных веществ.

Цель работы состояла в исследовании динамики изменения содержания ТР03 в крови при его использовании для индукции овуляции у неполовозрелых самок крыс, стимулированных фоллимагом, а также в оценке распределения ТР03 в органах животных (яичники, печень). Выбор для

исследований неполовозрелых самок крыс обусловлен тем, что именно такая категория экспериментальных животных обычно используется для оценки и изучения эффективности препаратов с активностью стимуляторов овуляции [15]; яичники и локализованные в фолликулярных клетках рецепторы ЛГ/ХГЧ являются основной мишенью для низкомолекулярных агонистов рецептора ЛГ/ХГЧ [13,14], а печень представляет собой орган, в котором преимущественно осуществляются накопление и деградация соединений, структурно близких ТР03 [16].

Материал и методы

Животные

Исследование выполнено на неполовозрелых самках крыс Wistar (возраст 23–25 дней, масса тела 37–45 г). Эксперименты проводили в соответствии с протоколом Комитета по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (протокол № 6-1/2024 от 27.06.2024), Рекомендациями Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований», Директивами 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях [17] и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [18].

Реагенты и приборы

Для стимуляции фолликулогенеза использовали фоллимаг («Мосагроген», Россия), а для индукции овуляции – аллостерический агонист рецептора ЛГ/ХГЧ 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил) тиено[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбоксамид (ТР03) [19]. В качестве внутреннего стандарта (ВС) взято соединение метил-2-(4-(4-(5-амино-6-(трет-бутилкарбамоил)-2-(метилтио)тиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил) ацетат, структурный аналог ТР03. Характеристику указанных соединений проводили методами обращенно-фазовой (ОФ) ВЭЖХ и масс-спектрометрии высокого разрешения. Согласно данным ОФ-ВЭЖХ, степень чистоты соединения ТР03 и ВС составила не менее 99 %. Согласно данным масс-спектрометрии, значение массы молекулярного иона $[M+Na^+]$ для соединения ТР03 составило 515,1304 (расчетное значение – 515,1294), молекулярного иона $[M+H^+]$ для ВС – 512,1534 (расчетное значение – 512,1533). Остальные реагенты, использованные в работе, получали из

фирм Sigma-Aldrich (США), АО «Вектон» и ООО «НеваРеактив» (Россия).

Индукция овуляции и формирование групп

Самкам крыс для стимуляции созревания фолликулов однократно вводили фоллимаг (15 МЕ/крысу), после чего через 48 ч для индукции овуляции однократно внутривбрюшинно (в/б) вводили ТР03 (15 мг/кг) в виде раствора в 200 мкл диметилсульфоксида (ДМСО). Выбор дозы ТР03 обусловлен предварительными исследованиями по выбору минимальной дозы препарата, эффективной в отношении стимуляции овариального стероидогенеза и овуляции. Контрольные животные получали эквивалентные количества ДМСО. Ранее показано, что в объеме 200 мкл ДМСО не оказывает негативного влияния на животных [11]. Формировали две контрольные группы, которым вводили фоллимаг и через 48 ч после этого – ДМСО (вместо ТР03), а также 9 экспериментальных групп, которым вводили фоллимаг и через 48 ч после этого – ТР03, в каждой группе было по 6 животных. Декаптацию животных после анестезии хлоралгидратом (400 мг/кг) проводили в случае контрольных групп через 16 ч (группа К16) и 24 ч (К24) после введения ДМСО (соответственно через 64 и 72 ч после обработки фоллимагом), что было обусловлено задачами морфологического анализа яичников. В случае экспериментальных групп декаптацию осуществляли через 0,1 (группа Т0,1), 0,25 (Т0,25), 0,5 (Т0,5), 1 (Т1), 2 (Т2), 4 (Т4), 8 (Т8), 16 (Т16) и 24 ч (Т24) после введения ТР03. После декаптации у животных забирали образцы крови, яичников и печени для последующего анализа.

Определение уровней гормонов

Содержание эстрадиола и прогестерона в плазме крови животных исследовали через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 и 24 ч после введения ТР03, в группе К16 также оценивали нулевую точку. Для этого при декаптации из шейных вен крыс отбирали образцы крови в пробирки с трикалциевой солью ЭДТА («Синтакон», Россия), центрифугировали (4000 об/мин, 10 мин, $t = 5^{\circ}\text{C}$), отделяли плазму и затем замораживали. Для каждой точки, включая нулевую, использовали по 6 самок крыс. Определение уровней эстрадиола и прогестерона осуществляли с помощью наборов «Эстрадиол-ИФА» и «Прогестерон-ИФА» («ХЕМА» (Россия), как описано ранее [11].

Морфологический анализ яичников

Яичники, которые выделяли из крыс групп К16 и К24 и из обработанных ТР03 крыс групп Т16 и Т24, использовали для морфологического анализа [11] с целью идентификации преовуляторных фолликулов и ЖТ, маркеров индукции овуляции. После промывки срезов их окрашивали суданом-3 и гематоксилином. Изображения анализировали с помощью микроскопа Carl Zeiss Imager A1 (Carl Zeiss, Германия). На срезах подсчитывали количество преовуляторных фолликулов и ЖТ.

Подготовка образцов крови для определения в них содержания ТР03

Для оценки содержания ТР03 изучали образцы плазмы крови крыс группы К16 (нулевая точка) и всех девяти экспериментальных групп (Т0,1, Т0,25, Т0,5, Т1, Т2, Т4, Т8, Т16 и Т24), которым за 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 и 24 ч до выведения из эксперимента внутривбрюшинно вводили ТР03. На каждую точку использовали по три неполовозрелых самки со сходной массой тела. Образцы крови отбирали в пробирки, содержащие трикалциевую соль ЭДТА («Синтакон», Россия), центрифугировали (4000 об/мин, 10 мин, $t = 5^{\circ}\text{C}$) и отделяли плазму, которую замораживали на сухом льду и помещали в низкотемпературную морозильную камеру при температуре -80°C . ТР03 из плазмы крови извлекали путем осаждения белков смесью ацетонитрил/метанол (3:1, v/v). В пробирку вносили 100 мкл плазмы, добавляли к ней 300 мкл смеси ацетонитрил/метанол, содержащей раствор ВС (875 нг/мл), перемешивали, центрифугировали (15 мин, 8000 об/мин, 5°C) и отбирали супернатант для хроматографического анализа.

Подготовка образцов яичников и печени для определения содержания в них ТР03

Яичники и печень забирали в группе К16 (нулевая точка) и в группах Т1, Т2, Т4, Т8, Т16 и Т24, которых за 1, 2, 4, 8, 16 и 24 ч до выведения из эксперимента обрабатывали ТР03. На каждую точку использовали по три животных из каждой группы, тех же, что и для анализа содержания ТР03 в крови. Извлеченные образцы яичников и печени взвешивали на аналитических весах, промывали 0,9%-м раствором NaCl, просушивали фильтровальной бумагой и замораживали без добавления консервантов. В дальнейшем образцы ткани взвешивали в пробирках для гомогенизации, добавляли к ним четырехкратный объем (w/v) Tris-HCl-буфера (50 мМ, pH 7,4), гомогенизировали с помощью гомогенизатора Omni Bead

Ruptor 24 Elite (Omni International, США) при скорости 6,5 м/с, повторяли процесс гомогенизации трижды по 45 с с интервалом в 10 с. В центрифужную пробирку вносили 50 мкл полученного гомогената, добавляли 200 мкл смеси ацетонитрил/метанол (3:1, v/v), содержащей раствор ВС (875 нг/мл). Образцы центрифугировали (8000 об/мин, 10 мин, 5 °С), отбирали супернатант и переносили его в вials для хроматографического анализа.

Анализ содержания ТР03 в плазме крови и органах крыс

Для количественного определения ТР03 в плазме крови и органах крыс применяли ОФ-ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией с использованием жидкостного хроматографа LC-MS 8040 с тройным квадрупольным масс-анализатором и электроспреей ионизаций (ESI) (Shimadzu, Япония). Регистрацию и обработку данных проводили с применением программного обеспечения LabSolutions (версия 5.109). Для хроматографического разделения применяли колонку Zorbax Eclipse Plus C18 (размер колонки 50×2,1 мм, размер частиц 1,8 мкм) («Agilent», США). Подвижная фаза А представляла собой 0,1%-й водный раствор муравьиной кислоты, фаза В – 0,1%-й раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле. Элюирование проводили в градиентном режиме: 0–4,2 мин, 50 % В; 4,2–4,3 мин, 50–95 % В; 4,3–5,3 мин, 95 % В; 5,3–5,4 мин, 95–50 %, 5,4–8,4 мин, 50 % В. Скорость потока составила 0,4 мл/мин, объем вводимой пробы – 4 мкл; температура колонки – 250 °С; температура автоматического пробоотборника – 10 °С. Параметры ESI: положительная полярность, напряжение на капилляре 4500 В, температура нагревательного блока 4000 °С, температура газа десольватации 250 °С, скорость потока газа распылителя 3 л/мин, скорость потока осушающего газа (азота) 15 л/мин. Детекцию осуществляли в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) по дочернему иону с отношением массы к заряду $m/z = 420,1$, который получали изолированием и фрагментацией материнского молекулярного иона с отношением массы к заряду $m/z = 493,0$ (соответствует протонированному молекулярному иону ТР03). Оптимизированные условия фрагментации ТР03 и ВС при использовании MRM-режима были следующими: для ТР03 MRM-переход ($Q1 \rightarrow Q3$) составил 492,95→420,10, напряжение на первом квадруполе ($Q1$ Pre Bias) – –23,0 В, напряжение на третьем квадруполе ($Q3$ Pre Bias) – –29,0 В, энергия соударений (CE) – 19,0 эВ; для ВС соот-

ветствующие значения составили 511,90→411,05, –24,0 В, –27,0 В и 27,0 эВ.

Количественное определение ТР03 проводили методом внутреннего стандарта. Для построения калибровочной кривой использовали набор 11 калибровочных стандартов, охватывающих ожидаемый диапазон концентраций ТР03 в плазме крови и органах крыс (от 3,4 до 3500 нг/мл). Стандарты для калибровки и контроля качества получали путем добавления к интактным образцам плазмы или органов крыс стандартного раствора ТР03 в ДМСО в соответствующих концентрациях. Процедуры пробоподготовки и хроматографирования проводили как описано выше.

Анализ фармакокинетических данных и статистический анализ

Фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью надстройки для MS Excel PK Solver 2.0 на основании кривой зависимости усредненных нормализованных на массу значений концентрации ТР03 в плазме крови, полученных из данных для различных животных, от времени после однократного в/б введения. Концентрацию ТР03 в органах рассчитывали по калибровочной кривой, учитывая навеску образца ткани и разбавление буфером при проведении процедуры гомогенизации, выражая в нг/г ткани. Значение интегрированной площади под кривой «концентрация ТР03 в плазме крови (нг/мл)–время после введения крысам ТР03 (ч)» (AUC) рассчитано с применением метода ресемплинга, основанного на моделировании индивидуальных фармакокинетических профилей, согласно методу [20]. Были также определены максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), время достижения максимальной концентрации после введения ТР03 (T_{max}), время полувыведения ($t_{1/2}$), константа скорости элиминации (K_{el}).

Статистический анализ данных по уровням гормонов и числу преовуляторных фолликулов и ЖТ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Данные по уровням гормонов имели нормальное распределение (оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка), вследствие чего для сравнения использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), представляя данные как среднее арифметическое и ошибку среднего ($M \pm SEM$). Распределение данных по числу преовуляторных фолликулов и ЖТ отличалось от нормального, и для них применяли непараметрический медианный тест, представляя данные как медиану, нижний и верхний квартили ($Me [Q1; Q3]$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Индукция овуляции у неполовозрелых самок крыс с помощью TP03

Введение TP03 (в/б, 15 мг/кг) самкам крыс, предварительно обработанным фоллимагом, приводило к повышению уровня эстрадиола, с максимумом через 1 ч, с последующим его отчетливо выраженным снижением (таблица). Изменение содержания прогестерона имело другую динамику: достигая максимума через 8 ч, затем оно умеренно выражено уменьшалось (см. таблицу).

Такая динамика изменения уровня гормонов указывает на ускоренное созревание фолликулов и стимуляцию овуляции [21, 22]. Эстрогены интенсивно продуцируются клетками гранулезы яичников на поздних стадиях фолликулогенеза в ответ на стимуляцию ФСГ, что обусловлено повышением активности ароматазы, осуществляющей конверсию синтезируемых в клетках теки андрогенов в эстрогены. В дальнейшем по механизму отрицательной обратной связи эстро-

гены подавляют выброс ФСГ и ингибируют активность ароматазы, следствием чего является переключение овариального стероидогенеза на синтез прогестерона, необходимого для нормального протекания овуляции, образования ЖТ на месте фолликула и дальнейшей имплантации эмбриона [22, 23]. Таким образом, процесс овуляции сопровождается значительным повышением отношения прогестерон/эстрадиол, что продемонстрировано у человека и животных, включая самок крыс [24]. Нами показано, что через 1 ч после обработки TP03 это соотношение составило в среднем 18,6, а через 8 ч достигло 160,6. Схожее изменение гормонального профиля у неполовозрелых самок крыс показано для ХГЧ, «золотого стандарта» индукторов овуляции [11, 24, 25], а также других агонистов рецептора ЛГ/ХГЧ тиено[2,3-d]-пиримидиновой природы [11, 13, 14].

Эти данные хорошо согласуются с результатами морфологического анализа яичников. У контрольных крыс число предовуляторных фолликулов через 64 и 72 ч после введения фоллимага введения составило 7,0 [2,75; 8,75] и 5,0 [3,75; 8,50], в то время как ЖТ у них отсутствовали. У самок крыс, обработанных TP03, через 16 и 24 ч после введения этого агониста число предовуляторных фолликулов снизилось до 2,0 [0,0; 3,25] и 0,0 [0,0; 1,0], При этом в яичниках детектировали ЖТ, число которых через 16 и 24 ч составило 3,0 [1,75; 6,50] и 6,0 [4,75; 10,00] соответственно. Образование ЖТ и уменьшение числа предовуляторных фолликулов в яичниках крыс со стимуляцией TP03 иллюстрирует рис. 1.

Ранее нами показано, что ХГЧ характеризуется сходным паттерном влияния на фолликулогенез и индуцирует образование ЖТ в количествах, сопоставимых с таковым для тиено[2,3-d]-пиримидинов [13]. Следовательно, хотя TP03 и гонадотропин действуют на разные сайты рецептора, оба активируют сигнальные пути в фолликулярных клетках яичников, ответственные за синтез овариальных стероидов, фолликулогенез и стимуляцию овуляции. Так, основными мишенями TP4/2, структурного гомолога TP03, являются гены таких стероидогенных белков, как транспортирующий холестерин StAR, цитохром CYP11A1, катализирующий образование прегненолона из холестерина, и цитохром CYP17A1, катализирующий превращение прегненолона в 17-ОН-прегненолон и дигидроэпиандростерон или прогестерона в 17-ОН-прогестерон и андростендион [11]. Наряду с этим TP4/2 в различные временные интервалы после стимуляции повышал экспрессию генов циклооксигеназы-2, белка раннего ростового ответа 1, матричной метал-

Содержание эстрадиола и прогестерона в крови неполовозрелых самок крыс через различные временные промежутки после введения им TP03

The content of estradiol and progesterone in the blood of immature female rats at different time intervals after administration of TP03

Время после введения TP03	Содержание эстрадиола, нмоль/л	Содержание прогестерона, нмоль/л
0 мин	0,25±0,06	8,7±0,6
15 мин	1,39±0,26**	26,0±5,1**
30 мин	1,73±0,40**	30,5±7,5*
1 ч	2,66±0,57**	49,4±10,3**
2 ч	1,53±0,14***	54,5±9,2***
4 ч	1,36±0,19***	64,3±12,8**
8 ч	0,51±0,06*	81,9±8,0***
16 ч	0,49±0,05*	51,9±13,3**
24 ч	0,36±0,03	49,5±6,9***

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин нулевой точки: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

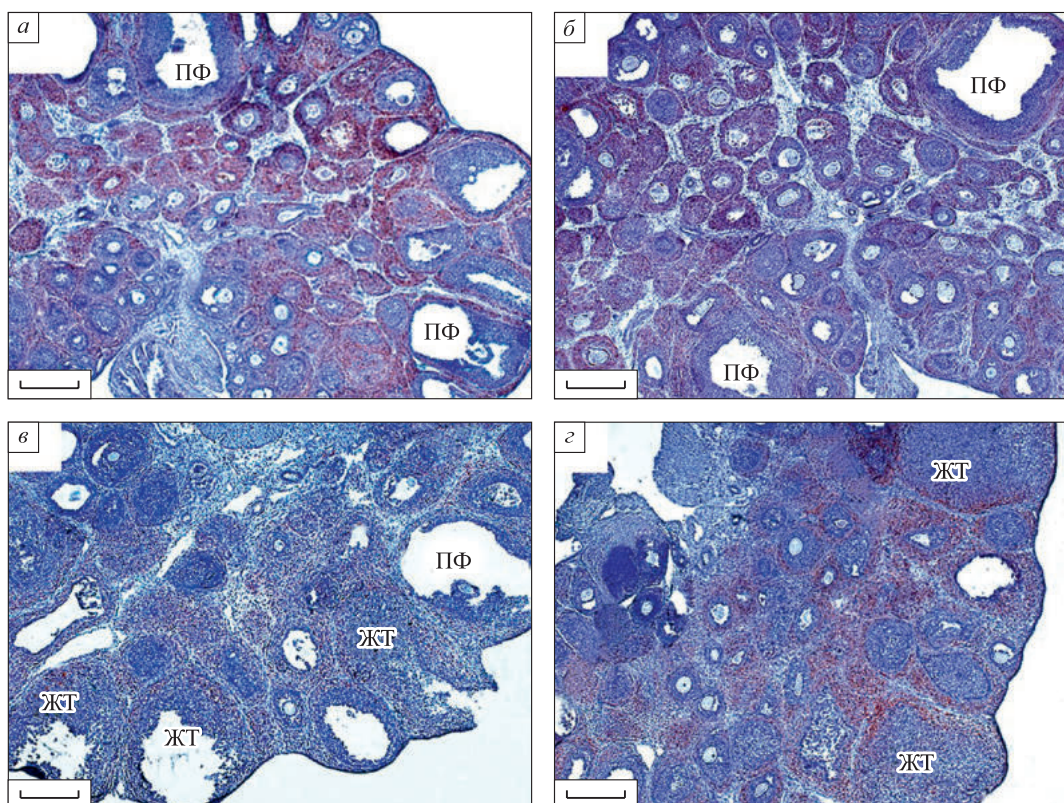


Рис. 1. Поперечные срезы яичников неполовозрелых самок крыс: через 64 ч после введения фоллимага (а); через 72 ч после введения фоллимага (б); через 16 ч после введения TP03 и через 64 ч после введения фоллимага (в); через 24 ч после введения TP03 и через 72 ч после введения фоллимага (г). Для окрашивания срезов использовали судан-3 и гематоксилин; ПФ — предовуляторные фолликулы; ЖТ — желтые тела; толщина срезов 10 мкм; масштаб 300 мкм

Fig. 1. Cross-sections of immature female rat ovarie: 64 hours after treatment with follimag (a); 72 hours after treatment with follimag (b); 16 hours after treatment with TP03 and 64 hours after treatment with follimag (v); 24 hours after treatment with TP03 and 72 hours after treatment with follimag (z). Sections were stained with sudan-3 and hematoxylin; ПФ — preovulatory follicles; ЖТ — corpora lutea; section thickness was 10 μm ; scale bar 300 μm

лопротеиназы ADAMTS-1 и металлотионеина-1, маркеров овуляции и образования ЖТ [11].

Фармакокинетика TP03 и его распределение в тканях

При изучении зависимости содержания TP03 в плазме крови от времени получен усредненный фармакокинетический профиль (рис. 2, а). Фармакокинетическая кривая построена по усредненным нормализованным на массу значениям концентрации TP03 в крови, полученным из данных для трех животных. После в/б введения целевое соединение определялось в плазме крови на протяжении суток. Значение площади под концентрационной кривой TP03 в течение 24 ч после введения (AUC_{0-24}), рассчитанное с применением метода ресемплинга [20], составило $14153 \pm$

1011 нг/мл $\times$ ч. Максимальная концентрация TP03 в плазме крови (C_{max}) равнялась 3530 нг/мл, а время ее достижения (T_{max}) — 0,25 ч, что свидетельствует о быстрой абсорбции TP03. Константа элиминации, характеризующая скорость его выведения из кровотока (K_{el}), составила 0,223 ч $^{-1}$, период, за который выводится половина введенной дозы TP03 ($t_{1/2}$), — 3,11 ч, а среднее время удерживания в организме (MRT) — 4,29 ч.

Исследование распределения TP03 в тканях показало, что соединение примерно в одинаковой степени поступает как в яичники, основную его мишень, так и в печень, в которой происходят накопление и деградация большинства лекарственных препаратов. На это указывает зависимость содержания TP03 в яичниках и печени от времени (рис. 2, б). Максимальная

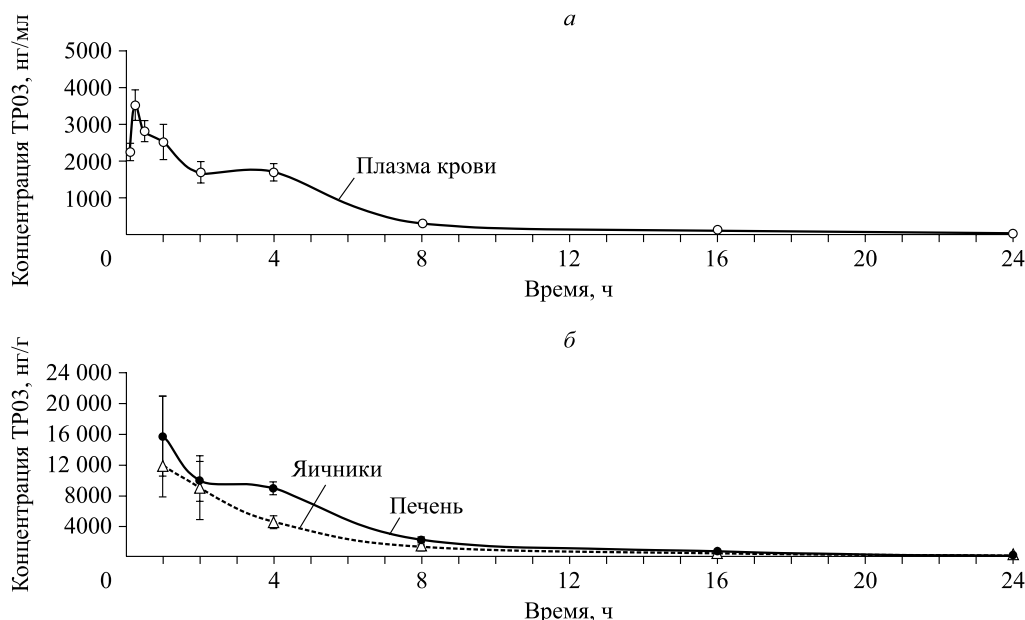


Рис. 2. Фармакокинетический профиль TP03 в плазме крови (а), а также его распределение в яичниках и печени (б) неполовозрелых самок крыс через различные промежутки времени после его в/б введения

Fig. 2. Pharmacokinetic profile of TP03 in blood plasma (а), as well as its distribution in the ovaries and liver (б) of immature female rats at different time intervals after its intraperitoneal administration

концентрация TP03 в яичниках и печени была зафиксирована через 1 ч после введения и составила $11,83 \pm 4,04$ и $15,83 \pm 5,17$ мкг/г ткани соответственно. Полную элиминацию TP03 из печени и яичников наблюдали через 24 ч. Фармакокинетический профиль TP03 после в/б введения характеризовался наличием острого пика и фазой выведения с признаками вторичной абсорбции в виде увеличения концентрации TP03 на стадии элиминирования как в плазме крови, так и в печени. Важно отметить, что имеется сходство в изменении концентраций TP03 в плазме крови, в печени и яичниках (см. рис. 2). Полученные нами фармакокинетические данные близки результатам, полученным при фармакокинетическом исследовании соединения Org43553 [26], которое также относится к классу производных тиено[2,3-*d*]-пиримидина и по физико-химическим параметрам и биологической активности имеет черты сходства с веществом TP03. Авторы изучали пероральный способ введения соединения Org43553 самкам крыс и показали, что период его полувыведения составляет 3,4 ч [13], что сопоставимо с найденным нами для TP03 значением при внутрибрюшинном введении вещества (3,11 ч). Уменьшение времени полувыведения TP03, в первую очередь по сравнению с ХГЧ (у крыс $t_{1/2}$ в среднем 5–6 ч),

«золотым стандартом» индукторов овуляции, имеет большое значение для снижения рисков развития синдрома гиперстимуляции яичников при его использовании для контролируемой индукции овуляции.

Заключение

Результаты биотестирования TP03 *in vivo* показывают, что в исследуемой дозе (15 мг/кг) это соединение стимулирует продукцию прогестерона у неполовозрелых самок крыс, предварительно обработанных фоллимагом, и индуцирует у них овуляцию, на что указывает образование в яичниках ЖТ. Данные фармакокинетики и оценка распределения TP03 в органах указывают на то, что это соединение достаточно быстро адсорбируется как в крови, так и в органах, включая яичники, основную мишень действия TP03. При этом, согласно результатам фармакокинетического анализа, оно выводится из кровотока быстрее, чем ХГЧ (период полувыведения $t_{1/2}$ меньше почти в 3 раза), что снижает риски развития синдрома гиперстимуляции яичников, грозного осложнения при гонадотропин-индуцированной овуляции при процедуре экстракорпорального оплодотворения, и препятствует десенситизации рецепторов ЛГ/ХГЧ к эндогенным гонадотропинам. Таким образом,

продемонстрированная нами высокая эффективность внутрибрюшинно вводимого TP03 как активатора овариального стероидогенеза и индуктора овуляции во многом обусловлена его быстрой всасываемостью в кровоток и высокой способностью к абсорбции яйцниками. Полученные данные могут стать платформой для дальнейших доклинических испытаний TP03. В то же время следует отметить, что для перехода к ним требуется разработка солюбилизованных форм соединения, поскольку оно достаточно гидрофобно, вследствие чего в настоящее время используется в форме раствора в ДМСО. Необходимо подчеркнуть, что, подобно Org43553, TP03 сохраняет биологическую активность при пероральном введении [27], что делает актуальным исследование его фармакокинетических характеристик также при этом способе введения.

Список литературы / References

1. Singh R., Kaur S., Yadav S., Bhatia S. Gonadotropins as pharmacological agents in assisted reproductive technology and polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2023;34(4):194–215. doi: 10.1016/j.tem.2023.02.002
2. Alviggi C., Vigilante L., Cariati F., Conforti A., Humaidan P. The role of recombinant LH in ovarian stimulation: what's new? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2025;23(Suppl. 1):38. doi: 10.1186/s12958-025-01361-8
3. Bodri D., Guillén J.J., Galindo A., Mataró D., Pujol A., Coll O. Triggering with human chorionic gonadotropin or a gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated oocyte donor cycles: findings of a large retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2009;91(2):365–371. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.049
4. Li Y., Fang L., Zhang R., Wang S., Li Y., Yan Y., Yu Y., Cheng J.C., Sun Y.P. Melatonin stimulates VEGF expression in human granulosa-lutein cells: A potential mechanism for the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2020;518:110981. doi: 10.1016/j.mce.2020.110981
5. Casarini L., Santi D., Brigante G., Simoni M. Two hormones for one receptor: Evolution, biochemistry, actions, and pathophysiology of LH and hCG. *Endocr. Rev.* 2018;39(5):549–592. doi: 10.1210/er.2018-00065
6. Casarini L., Simoni M. Recent advances in understanding gonadotropin signaling. *Fac. Rev.* 2021;10:41. doi: 10.12703/r/10-41
7. Lazzaretti C., Paradiso E., Sperduti S., Richardson R.R., Perri C., Bellei R., D'Alessandro S., Baschieri L., Fusco C., Jean-Alphonse F., Reiter E., Lispi M., Simoni M., Hanyaloglu A.C., Casarini L. Trafficking of luteinizing hormone receptor directs the differential signal activation between luteinizing hormone and chorionic gonadotropin. *Int. J. Biol. Macromol.* 2025;318(Pt. 3):145247. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.145247
8. Fournier T., Guibourdenche J., Evain-Brion D. Review: hCGs: different sources of production, different glycoforms and functions. *Placenta.* 2015;36(Suppl 1):S60–S65. doi: 10.1016/j.placenta.2015.02.002
9. Fournier T. Human chorionic gonadotropin: Different glycoforms and biological activity depending on its source of production. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2016;77(2):75–81. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.012
10. Lee S.Y., Byambaragchaa M., Choi S.H., Kang H.J., Kang M.H., Min K.S. Roles of N-linked and O-linked glycosylation sites in the activity of equine chorionic gonadotropin in cells expressing rat luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor and follicle-stimulating hormone receptor. *BMC Biotechnol.* 2021;21(1):52. doi: 10.1186/s12896-021-00712-8
11. Derkach K.V., Lebedev I.A., Morina I.Y., Bakhtyukov A.A., Pechalnova A.S., Sorokoumov V.N., Kuznetsova V.S., Romanova I.V., Shpakov A.O. Comparison of steroidogenic and ovulation-inducing effects of orthosteric and allosteric agonists of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor in immature female rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(23):16618. doi: 10.3390/ijms242316618
12. Шпаков А.О., Деркач К.В., Сорокоумов В.Н. Способ совместного применения 5-амино-*N*-трет-бутил-2-(метилсульфанил)-4-(3-(никотинамидо)фенил)тиено[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбоксамида, аллостерического агониста рецептора лютеинизирующего гормона, и хорионического гонадотропина человека для стимуляции овариального стероидогенеза и индукции овуляции. Пат. РФ 2845232; опубл. 15.08.2025.
- Shpakov A.O., Derkach K.V., Sorokoumov V.N. Method for the combined use of 5-amino-*N*-tert-butyl-2-(methylsulfanyl)-4-(3-(nicotinamido)phenyl)thieno[2,3-*d*]-pyrimidine-6-carboxamide, an allosteric agonist of the luteinizing hormone receptor, and human chorionic gonadotropin for stimulation of ovarian steroidogenesis and ovulation induction. Patent RF 2845232; published 15.08.2025.
13. van de Lagemaat R., Timmers C.M., Kelder J., van Koppen C., Mosselman S., Hanssen R.G. Induction of ovulation by a potent, orally active, low molecular weight agonist (Org 43553) of the luteinizing hormone receptor. *Hum. Reprod.* 2009;24(3):640–648. doi: 10.1093/humrep/den412
14. van de Lagemaat R., Raafs B.C., van Koppen C., Timmers C.M., Mulders S.M., Hanssen R.G. Prevention of the onset of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in the rat after ovulation induction with a low molecular weight agonist of the LH receptor compared with hCG and rec-LH. *Endocrinology.* 2011;152(11):4350–4357. doi: 10.1210/en.2011-1077
15. Tungmahasuk D., Fungbun N., Laoharatchathanin T., Terashima R., Kurusu S., Kawaminami M. Effects of gonadotropin-releasing hormone

agonist on human chorionic gonadotropin activity in granulosa cells of immature female rats. *J. Reprod. Dev.* 2018;64(2):129–134. doi: 10.1262/jrd.2017-142

16. Mikhail D.S., El-Nassan H.B., Mahmoud S.T., Fahim S.H. Nonacidic thiophene-based derivatives as potential analgesic and design, synthesis, biological evaluation, and metabolic stability study. *Drug Dev. Res.* 2022;83(8):1739–1757. doi: 10.1002/ddr.21992

17. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. под ред. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. СПб.: НП «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными», 2012. 48 с.

Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes / translated from English edited by M.S. Krasilshchikova, I.V. Belozertseva. Saint-Petersburg, 2012. 48 p. [In Russian]

18. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. Пер. с англ. Ред. И.В. Белозерцева, Д.В. Блинов, М.С. Красильщикова. М.: ИРБИС, 2017. 304 с.

Guide to the Care and Use of Laboratory Animals. Eighth Edition. Translated from English. Eds. I.V. Belozertseva, D.V. Blinov, M.S. Krasilshchikova. Moscow: IRBIS, 2017. 304 p. [In Russian].

19. Bakhtyukov A.A., Derkach K.V., Sorokoumov V.N., Stepanchikina A.M., Romanova I.V., Morina I.Y., Zakharova I.O., Bayunova L.V., Shpakov A.O. The effects of separate and combined treatment of male rats with type 2 diabetes with metformin and orthosteric and allosteric agonists of luteinizing hormone receptor on steroidogenesis and spermatogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23(1):198. doi: 10.3390/ijms23010198

20. Косман В.М., Карлина М.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сопоставление приемов расчета фармакокинетических параметров в исследованиях с дизайном «животное-точка». *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(3):19–27. doi: 10.37489/2587-7836-2023-3-19-27

Kosman V.M., Karlina M.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Comparison of methods for calculating pharmacokinetic parameters in studies with an animal-point design. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2023;(3):19–27. [In Russian]. doi: 10.37489/2587-7836-2023-3-19-27

21. Palermo R. Differential actions of FSH and LH during folliculogenesis. *Reprod. Biomed. Online*. 2007;15(3):326–337. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60347-1

22. Conforti A., Vaiarelli A., Cimadomo D., Bagnulo F., Peluso S., Carbone L., di Rella F., de Placido G., Ubaldi F.M., Huhtaniemi I., Alviggi C. Pharmacogenetics of FSH Action in the Female. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:398. doi: 10.3389/fendo.2019.00398

23. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr. Rev.* 2011;32(1):81–151. doi: 10.1210/er.2010-0013

24. Szoftys M., Galas J., Jablonka A., Tabarowski Z. Some morphological and hormonal aspects of ovulation and superovulation in the rat. *J. Endocrinol.* 1994;141(1):91–100. doi: 10.1677/joe.0.1410091

25. Tungmahasuk D., Fungbun N., Laoharatchathanin T., Terashima R., Kurusu S., Kawaminami M. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist on human chorionic gonadotropin activity in granulosa cells of immature female rats. *J. Reprod. Dev.* 2018;64(2):129–134. doi: 10.1262/jrd.2017-142

26. van Koppen C.J., Zaman G.J., Timmers C.M., Kelder J., Mosselman S., van de Lagemaat R., Smit M.J., Hanssen R.G. A signaling-selective, nanomolar potent allosteric low molecular weight agonist for the human luteinizing hormone receptor. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008;378(5):503–514. doi: 10.1007/s00210-008-0318-3

27. Shpakov A.O. Hormonal and allosteric regulation of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2024;29(9):313. doi: 10.31083/j.fbl2909313

Сведения об авторах:

Шпакова Елена Александровна, ORCID: 0000-0002-5645-455X, e-mail: eshpakova@mail.ru
Печальнова Алена Сергеевна, ORCID: 0009-0002-4240-4604, e-mail: pechalnova.alena@gmail.com
Деркач Кира Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkach_k@list.ru
Сорокоумов Виктор Николаевич, к.х.н., ORCID: 0000-0002-4917-2175, e-mail: sorokoumov@gmail.com
Зорина Инна Игоревна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7328-2120, e-mail: zorina.inna.spb@gmail.com
Романова Ирина Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-0348-0631, e-mail: irinaromanova@mail.ru
Колобова Екатерина Алексеевна, ORCID: 0000-0001-6369-4511, e-mail: ekatderyabina@mail.ru
Шпаков Александр Олегович, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Information about the author:

Elena A. Shpakova, ORCID: 0000-0002-5645-455X, e-mail: eshpakova@mail.ru
Alena S. Pechalnova, ORCID: 0009-0002-4240-4604, e-mail: pechalnova.alena@gmail.com
Kira V. Derkach, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkach_k@list.ru
Viktor N. Sorokoumov, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-4917-2175,
e-mail: sorokoumov@gmail.com
Inna I. Zorina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7328-2120, e-mail: zorina.inna.spb@gmail.com
Irina V. Romanova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0348-0631, e-mail: irinaromanova@mail.ru
Ekaterina A. Kolobova, ORCID: 0000-0001-6369-4511, e-mail: ekatderyabina@mail.ru
Aleksandr O. Shpakov, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4293-3162,
e-mail: alex_shpakov@list.ru

Поступила в редакцию 01.10.2025

После доработки 24.11.2025

Принята к публикации 15.06.2026

Received 01.10.2025

Revision received 24.11.2025

Accepted 15.06.2026

Роботизированная ХУ-сканирующая платформа для трехмерного анализа *ex vivo* моделей поверхностных ран

М.В. Солопов¹, А.Г. Попандопуло¹, В.В. Турчин¹, А.А. Ермак¹, С.А. Рудской², Р.В. Ищенко¹

¹ Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Минздрава России
283045, г. Донецк, Ленинский пр., 47

² Институт проблем искусственного интеллекта
283048, г. Донецк, ул. Артема, 118б

Резюме

Точное измерение геометрических параметров ран необходимо для оценки тяжести повреждения и мониторинга заживления. Традиционные ручные методы обладают существенными недостатками: высокой погрешностью, субъективностью и риском инфицирования. Современные цифровые методы лишены этих недостатков, но часто дороги и сложны. Данная работа представляет альтернативное решение – автоматизированную сканирующую платформу, собранную из доступных компонентов. Цель исследования – разработка и валидация роботизированной ХУ-сканирующей платформы для автоматизированного 3D-анализа *ex vivo* моделей поверхностных кожных ран и оценка ее точности по сравнению со стандартными ручными методами.

Материал и методы. Аппаратная часть платформы разработана на базе микроконтроллера Arduino Uno, шаговых двигателей 28BYJ-48 и ИК-датчика расстояния Sharp 2Y0A21. Программное обеспечение управляет сканированием и рассчитывает параметры раны: объем (по методу Симпсона), площадь (по формуле Гаусса) и максимальную глубину. Для валидации на образцах свиной кожи создано шесть модельных ран с варьирующей геометрией. Их параметры независимо измерены автоматизированной системой и ручными методами: объем – путем заполнения физиологическим раствором, глубина – штангенциркулем, площадь – планографией в программе ImageJ. **Результаты.** Статистический анализ продемонстрировал высокую согласованность между автоматизированными и ручными измерениями. Наибольшая точность достигнута при оценке объема: средняя разность между методами ($0,37 \text{ см}^3$, $p = 0,156$), величина коэффициента корреляции Спирмена ($\rho = 1,00$) и коэффициент конкордации Лина ($> 0,98$) указывают на практически идеальную сходимость. Измерения глубины также показали высокую надежность, несмотря на незначительное систематическое занижение показателей автоматизированной системой в среднем на $0,99 \text{ мм}$ ($p = 0,094$). Подтверждена сильная монотонная связь ($\rho = 0,94$). Для площади раны выявлен статистически значимый систематический перекокс: платформа стабильно завышала значения в среднем на $1,98 \text{ см}^2$ ($p = 0,031$), что, вероятно, связано с аппаратными ограничениями и недостаточной разрешающей способностью системы. **Заключение.** Разработанная платформа доказала свою эффективность для автоматизированного бесконтактного измерения объема и глубины ран, сочетая доступность компонентов и автоматизацию. Основное ограничение – систематическая погрешность при измерении площади. Перспективы работы связаны с модернизацией аппаратной части (установка высокоточного лазерного сенсора) и дальнейшей валидацией на расширенной выборке для внедрения в практику.

Ключевые слова: раны и травмы кожи, методики *ex vivo*, обработка изображений, компьютерная робототехника, сенсоры, трехмерная визуализация, заживление ран, методы измерений, валидационное исследование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Солопов М.В., e-mail: mxsolopov@yandex.ru

Для цитирования. Солопов М.В., Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Ермак А.А., Рудской С.А., Ищенко Р.В. Роботизированная ХУ-сканирующая платформа для трехмерного анализа *ex vivo* моделей поверхностных ран. Сиб. науч. мед. ж. 2026;46(4):138–148. doi: 10.18699/SSMJ20260415

Robotic XY-scanning platform for three-dimensional analysis of *ex vivo* models of superficial wounds

M.V. Solopov¹, A.G. Popandopulo¹, V.V. Turchin¹, A.A. Ermak¹, S.A. Rudskoy²,
R.V. Ishchenko¹

¹ V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of Minzdrav of Russia
283045, Donetsk, Leninsky ave., 47

² Institute of Artificial Intelligence Problems
283048, Donetsk, Artema st., 118b

Abstract

Accurate measurement of wound geometric parameters is essential for assessing injury severity and monitoring healing progress. Traditional manual methods have significant limitations: high error rates, subjectivity, and risk of infection. Modern digital techniques lack these drawbacks but are often expensive and complex. This study presents an alternative solution: an automated scanning platform assembled from affordable components. Aim of the study was to develop and validate a robotic XY-scanning platform for automated 3D analysis of *ex vivo* models of superficial skin wounds and to evaluate its accuracy compared to standard manual measurement methods. **Material and methods.** The hardware of the platform was developed using an Arduino Uno microcontroller, 28BYJ-48 stepper motors, and a Sharp 2Y0A21 infrared distance sensor. The software controls the scanning process and calculates wound parameters: volume (using Simpson's method), area (using the Gaussian formula), and maximum depth. For validation, six model wounds with varying geometries were created on porcine skin samples. Their parameters were independently measured by the automated system and manual methods: volume by filling with saline solution, depth with a caliper, and area by planimetry in ImageJ software. **Results.** Statistical analysis demonstrated high agreement between automated and manual measurements. The highest accuracy was achieved in volume assessment: the mean difference between methods (0.37 cm^3 , $p = 0.156$), Spearman's ($\rho = 1.00$) and Lin's concordance correlation coefficient (> 0.98) indicated nearly perfect concordance. Depth measurements also showed high reliability, despite a minor systematic underestimation by the automated system averaging 0.99 mm ($p = 0.094$). A strong monotonic relationship was confirmed ($\rho = 0.94$). For wound area, a statistically significant systematic bias was identified: the platform consistently overestimated values by an average of 1.98 cm^2 ($p = 0.031$), likely due to hardware limitations and insufficient system resolution. **Conclusions.** The developed platform proved effective for automated, non-contact measurement of wound volume and depth, combining component affordability and automation. The main limitation is a systematic error in area measurement. Future work involves hardware modernization (installing a high-precision laser sensor) and further validation on an expanded sample of various wound types for implementation in clinical and research practice.

Key words: skin wounds and injuries, *ex vivo* techniques, image processing, computer-assisted robotics, sensors, three-dimensional imaging, wound healing, measurement techniques, validation study.

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

Correspondence author. Solopov M.V., e-mail: mxsolopov@yandex.ru

Citation. Solopov M.V., Popandopulo A.G., Turchin V.V., Ermak A.A., Rudskoy S.A., Ishchenko R.V. Robotic XY-scanning platform for three-dimensional analysis of *ex vivo* models of superficial wounds. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):138–148. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260415

Введение

Точное измерение кожных ран имеет первостепенное значение для оценки их тяжести, мониторинга процесса заживления и определения эффективности лечения. Традиционные методы ручного измерения ран, такие как линейные измерения, трассировка контуров и простые математические модели, обладают рядом существенных недостатков, снижающих точность и надежность

оценки. Основная проблема заключается в систематической погрешности при оценке площади: ручные методы стабильно завышают площадь раны в среднем на 23–41 % по сравнению с цифровой планиметрией [1, 2]. Эта погрешность особенно выражена при работе с ранами, имеющими неровные края, сложную форму или участки некроза. Для сравнения, современные цифровые методы, использующие трехмерную визуализацию или глубокое обучение, достигают средней

погрешности измерений менее 10 % [3]. Значительные ограничения характерны и для ручной оценки объема. Такие методики, как заполнение физиологическим раствором или использование стоматологических слепочных материалов, демонстрируют высокую межценочную вариабельность (стандартное отклонение 5–18 %) и низкую воспроизводимость [4]. Они неточны, особенно при работе с глубокими ранами или дефектами сложной геометрии [5]. Практическое применение ручных методов также затруднено из-за их трудоемкости, высокой субъективности оператора и необходимости контакта с раной, что может вызывать дискомфорт у пациента [6, 7]. Кроме того, они менее эффективны для интеграции в цифровые системы здравоохранения, так как не обеспечивают мгновенной и легко регистрируемой документации. Несмотря на простоту и низкую стоимость, эти недостатки делают ручные методы менее эффективными по сравнению с развивающимися цифровыми технологиями, которые обеспечивают значительно более высокую точность, надежность и объективность оценок [8, 9].

Современные методы, такие как 3D-сканирование и лазерная визуализация, показали более высокую точность и объективность оценки геометрических параметров ран, преодолев ограничения традиционных методов. Так, системы структурированного электромагнитного излучения в сочетании со стереоскопической визуализацией демонстрируют среднюю эпиполярную ошибку не более 0,46 пикселя при реконструкции поверхности раны [10]. Особый интерес представляют компактные решения на основе камер времени пролета (ToF) и RGB-D-сенсоров, которые обеспечивают автоматическую сегментацию ран с точностью до 95 % и коэффициентом Дайса 0,86, существенно превосходящими получаемые при использовании ручных методов [11, 12]. Лазерные технологии, включая триангуляционные системы и LiDAR, показали исключительную точность при измерении объемных параметров с относительной погрешностью менее 10 % [13], а их интеграция с алгоритмами глубокого обучения позволяет достигать коэффициента сегментации 0,845 [14]. Клинические исследования подтверждают высокую воспроизводимость этих методов с показателями внутри- и межценочной надежности 0,978–0,992 и 0,932–0,950 соответственно [15]. Особую ценность представляют портативные решения, адаптированные для телемедицины, такие как системы на базе смартфонов с LiDAR-сканерами, позволяющие проводить дистанционный мониторинг с высокой точностью [16]. Несмотря на существующие ограни-

чения, связанные со стоимостью оборудования и зависимостью от условий съемки, современные технологии оценки ран открывают новые перспективы для персонализированной медицины, позволяя не только точно измерять геометрические параметры раны, но и прогнозировать динамику заживления [17].

В данной работе представлены конструкция, программное обеспечение и результаты анализа *ex vivo* моделей поверхностных кожных ран с использованием собранной из доступных недорогих электронных компонентов роботизированной XY-сканирующей платформы с инфракрасным (ИК) датчиком расстояния. Цель исследования заключается в оценке способности такой программируемой системы автоматизировать процесс сканирования и обеспечивать точные измерения геометрических параметров ран, включая максимальную глубину, площадь и объем, по сравнению с ручными методами измерения. Ключевым аспектом работы является оценка эффективности системы сканирования на *ex vivo* моделях ран свиной кожи с контролируемыми параметрами в стандартизированных условиях. Разрабатываемая платформа сочетает преимущества автоматизированного позиционирования с высокой точностью лазерных измерений, что позволяет минимизировать погрешности, характерные для ручных методов, а также может послужить основой для создания перспективных диагностических комплексов с возможностями мультимодальной визуализации и автоматизированной обработки данных.

Материал и методы

Конструкция и программное обеспечение сканирующей платформы

Основа сканирующей платформы (рис. 1) изготовлена методом аддитивного производства на 3D-принтере Anycubic Kobra 2 Pro (Shenzhen Anycubic Technology, Китай) с использованием пластика PLA (Shenzhen Anycubic Technology). Аппаратная часть устройства состоит из микроконтроллера Arduino Uno (Shenzhen Jin Da Peng Technology, Китай), двух шаговых двигателей 28BYJ-48 с драйверами ULN2003 (Changzhou Haisheng, Китай) и ИК-датчика расстояния Sharp 2Y0A21 GP2Y0A21YK0F (Sharp Corporation, Япония), подключенного к аналоговому входу микроконтроллера. Шаговые двигатели управляются через библиотеку AccelStepper v1.64, обеспечивая точное позиционирование сканирующей головки в XY-направлениях с помощью механизма CoreXY [18]. Этот механизм обеспечива-

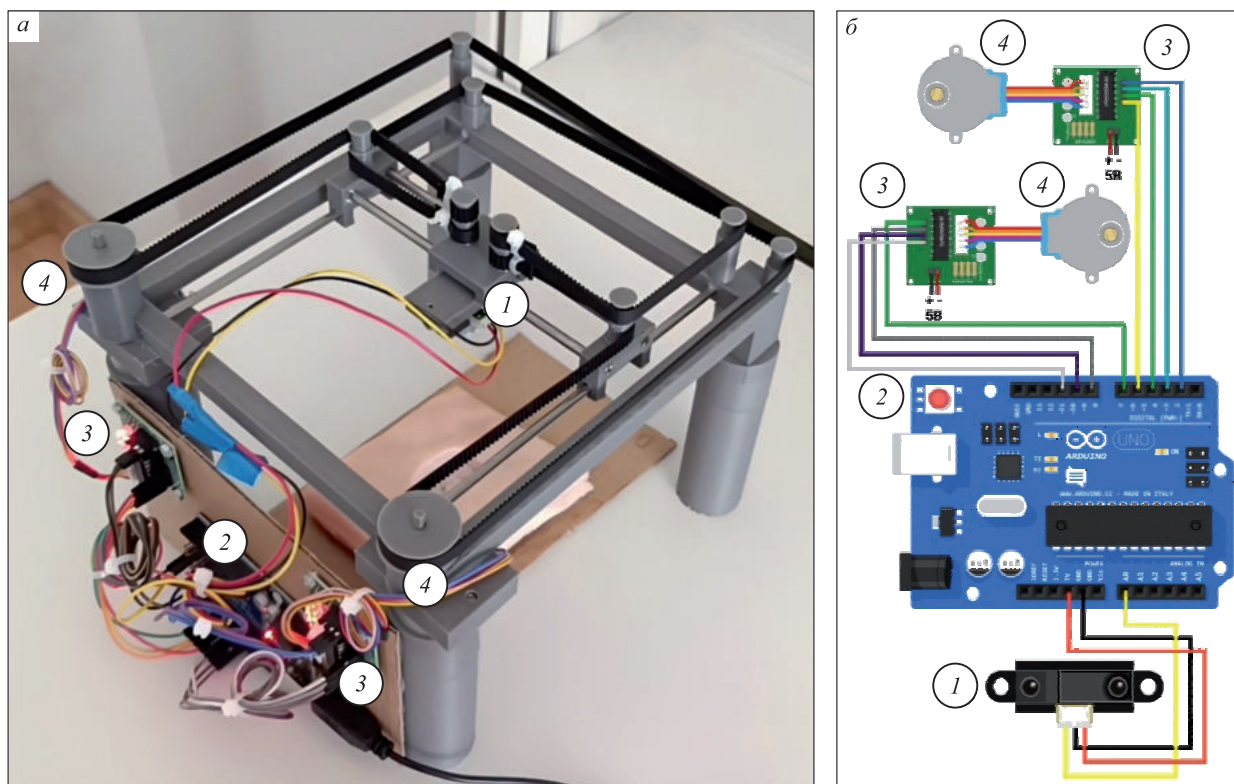


Рис. 1. Роботизированная XY-сканирующая платформа для анализа поверхностных ран: фотография собранного устройства с механизмом Core XY, напечатанным на 3D-принтере Anycubic Kobra 2 Pro (а); схема электрических соединений системы: микроконтроллер соединен с драйверами шаговых двигателей (выводы 2–9), ИК-датчик расстояния подключен к аналоговому входу A0 (б). Передача данных на управляющий компьютер осуществляется по последовательному интерфейсу USB. Основные компоненты: 1 – закрепленный на подвижную платформу ИК-датчик расстояния Sharp 2Y0A21 GP2Y0A21YK0F, 2 – микроконтроллер Arduino Uno, 3 – драйвер шагового двигателя ULN2003, 4 – шаговый двигатель 28BYJ-48

Fig. 1. A robotic XY-scanning platform for surface wound analysis: photograph of the assembled device, featuring a 3D-printed Core XY mechanism fabricated on an Anycubic Kobra 2 Pro printer (a); wiring diagram of the system: a microcontroller is interfaced with stepper motor drivers (pins 2–9), and an IR distance sensor is connected to the analog input pin A0 (б). Data communication with the host computer is established via a serial USB interface. Key components: 1 – Sharp GP2Y0A21YK0F (2Y0A21) IR distance sensor mounted on the moving platform, 2 – Arduino Uno microcontroller, 3 – ULN2003 stepper motor driver, 4 – 28BYJ-48 stepper motor

ет перемещение сканирующей головки по двум осям при помощи системы ремней и шкивов, где оба двигателя закреплены на неподвижной раме. Такая конструкция минимизирует инерцию и позволяет достичь высокой точности позиционирования при сканировании, которое осуществляется в растровом режиме: сначала платформа движется в положительном направлении оси X с одновременным сбором данных о расстоянии до поверхности, затем смещается на заданный шаг по оси Y и движется в обратном направлении по оси X. Этот процесс повторяется заданное количество итераций, позволяя охватить всю исследуемую область.

Программное обеспечение, разработанное на языке программирования Python v3.12.8 с использованием библиотеки PyQt5 v5.15.11, обеспечивает управление параметрами сканирования (скорость движения, количество оборотов двигателей, количество итераций) и сбор данных с датчика расстояния (рис. 2, а). Алгоритм обработки сигнала включает медианную фильтрацию для устранения выбросов (редких и резких скачков значения), что повышает точность измерений. Полученные данные о расстоянии до поверхности сохраняются в формате таблицы Excel. Для последующего построения трехмерной модели

поверхности раны и анализа ее геометрии была разработана отдельная программа (рис. 2, б).

Аналитический функционал программы включает два метода выделения областей интереса (прямоугольное и полигональное) и реализацию алгоритмов расчета объема методом Симпсона, площади поверхности по формуле Гаусса и максимальной глубины с определением координат. Все количественные параметры автоматически пересчитываются при изменении положения базовой поверхности, что важно при исследовании ран сложной формы или при наличии отека окружающих тканей. Базовая поверхность устанавливает нулевой уровень отсчета глубины, соответствующий неповрежденной поверхности ткани. Также реализована адаптивная гауссова фильтрация с регулируемым параметром сглаживания для устранения шумов измерений при сохранении топографических особенностей

сканируемой поверхности. Для обеспечения воспроизводимости результатов программа документирует все параметры измерений и обработки, включая положение базовой поверхности, и предоставляет возможность экспорта данных в формате JSON и визуализаций в формате PNG с разрешением 300 dpi.

Моделирование и сканирование кожных ран

Для оценки разработанного метода сканирования поверхностных ран использовали образцы свиной кожи, полученные из лицензированной скотобойни, на которых хирургическим скальпелем были созданы модельные раны различных размеров. Всего было сформировано шесть экспериментальных ран с варьирующей глубиной от 3 до 16 мм и площадью поверхности от 5 до 16 см². Пространственное разрешение сканирова-

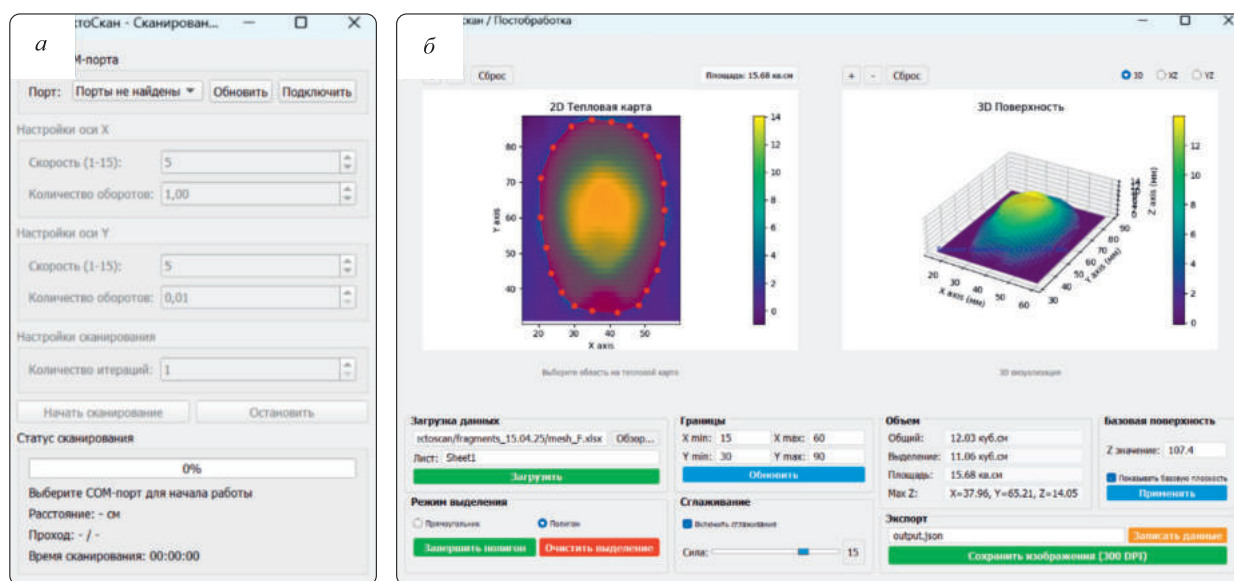


Рис. 2. Программное обеспечение для управления роботизированной XY-сканирующей платформой и пост-обработки данных сканирования: интерфейс программы сбора данных, обеспечивающей управление XY-сканирующей платформой, и содержащей функционал выбора COM-порта, настройки осей X и Y, настройки количества итераций сканирования, кнопки управления, индикаторы прогресса и текущего состояния, а также данные текущего измерения (а); интерфейс программы постобработки данных для 3D-анализа ран, которая содержит функционал просмотра тепловой карты и трехмерной визуализации поверхности, инструменты выделения областей интереса, настройки сглаживания данных, рассчитанные показатели площади и объема раны, средства экспорта данных и изображений (б)

Fig. 2. Software for controlling the robotic XY-scanning platform and for post-processing of the scanning data: graphical user interface of the data acquisition software for controlling the XY-scanning platform, which provides functionality for COM port selection, configuration of the X and Y axes, setting the number of scanning iterations and includes control buttons, progress and status indicators, and a display of real-time measurement data (a); graphical user interface of the data post-processing software for the 3D analysis of wounds, which features tools for viewing thermal maps and 3D surface visualizations, region of interest selection, data smoothing adjustment, calculated wound area and volume metrics, alongside data and image export capabilities (b)

ния составляло 0,3 мм по оси *X* и 1,6 мм по оси *Y*. Сохраненные данные сканирования обрабатывали разработанным программным обеспечением для автоматического расчета объема раны, максимальной и средней глубины, площади. Для валидации точности измерений использовали стандартные методы: объем раны определяли путем заполнения полости физиологическим раствором известного объема, глубину измеряли калиброванным штангенциркулем с точностью 0,1 мм, площадь поверхности рассчитывали по цифровым фотографиям с использованием программы ImageJ v1.54.

Статистический анализ

Для оценки согласованности между автоматизированным и ручным методами измерения параметров модельных ран использовали комплекс статистических подходов. Критерий Вилкоксона применяли для выявления систематической погрешности. Методом корреляции Спирмена оценивали силу монотонной связи между методами, обеспечивая устойчивость к выбросам и нелинейным зависимостям. С помощью коэффициента конкордации Лина (ССС) и внутриклассового коэффициента корреляции (ICC3, модель согласованности с фиксированными эффектами) анализировали согласованность измерений, учитывая как систематическое смещение, так и случайную вариабельность. Методом Блэнда – Алтмана визуализировали пределы согласия ($\pm 1,96$ стандартных квадратичных отклонений, СКО) и систематическую погрешность. Анализ выполняли с использованием языка программирования Python v3.12.8 с библиотеками SciPy v1.15.2 (критерий Вилкоксона, корреляция Спирмена), Pingouin v0.5.5 (ICC, CCC) и Matplotlib v3.10.1 (визуализация корреляции и диаграмм Блэнда–Алтмана). Уровень значимости установлен на $p < 0,05$, доверительные интервалы для ICC и CCC рассчитаны при 95%-й вероятности. Выбор методов обусловлен необходимостью сочетания строгости и устойчивости к ограничениям малой выборки.

Результаты

На рис. 3 представлены фотографии модельных ран на свиной коже, сопоставленные с тепловыми картами и 3D-поверхностями, полученными в программе постобработки. Тепловые карты визуализируют градиент глубины ран, демонстрируя соответствие между реальной геометрией дефектов и их цифровыми моделями. Графики корреляции и диаграммы Блэнда – Алтмана

(рис. 4) дополняют количественные данные, визуализируя согласованность методов и отсутствие выраженных систематических смещений, за исключением площади ран.

Результаты статистического анализа свидетельствуют о высокой точности автоматизированной платформы. При оценке глубины средняя разность составила $-0,99 \pm 1,04$ мм ($p = 0,094$), что указывает на незначительное занижение значений, однако величина коэффициента корреляции Спирмена ($\rho = 0,94$, $p < 0,01$) и ICC (0,963 [0,760–0,990], медиана [95%-й доверительный интервал]) подтверждают применимость метода (ССС = 0,932). При оценке площади выявлена значимая систематическая погрешность ($1,98 \pm 1,17$ см², $p = 0,031$), вероятно, связанная с низкой разрешающей способностью сканирующей платформы ($\rho = 0,94$, $p < 0,01$; CCC = 0,935; ICC 0,982 [0,880–1,000]). Наибольшая точность была показана при оценке объема: средняя разность $0,37 \pm 0,56$ см³ ($p = 0,156$), величина коэффициента корреляции Спирмена ($\rho = 1,00$) и CCC (0,982) демонстрируют применимость автоматического метода измерения с использованием рассматриваемой сканирующей платформы (ICC 0,987 [0,910–1,000]).

Обсуждение

Разработанная нами роботизированная платформа, созданная на базе недорогих электронных компонентов, сочетает экономическую эффективность с функциональностью. Ключевым преимуществом системы является автоматизация процессов сканирования и обработки данных, что минимизирует человеческий фактор и сокращает временные затраты. Важным клиническим преимуществом платформы служит потенциальное снижение риска инфицирования ран за счет исключения прямого контакта с поврежденными тканями. Высокая точность измерения объема ран, подтвержденная величиной CCC и ICC, позволяет рассматривать метод как альтернативу ручным измерениям. Визуализация данных посредством тепловых карт и 3D-моделей обеспечивает детальный анализ топографии ран для клинической оценки морфологии дефектов.

Однако система имеет ряд ограничений, связанных с ее аппаратными и алгоритмическими особенностями. Текущее разрешение сканирования (0,3 мм по оси *X* и 1,6 мм по оси *Y*) недостаточно для анализа микродефектов, а использование бюджетного ИК-датчика вносит погрешности, что проявляется в систематическом занижении значений глубины ($-0,99$ мм) и завышении значе-

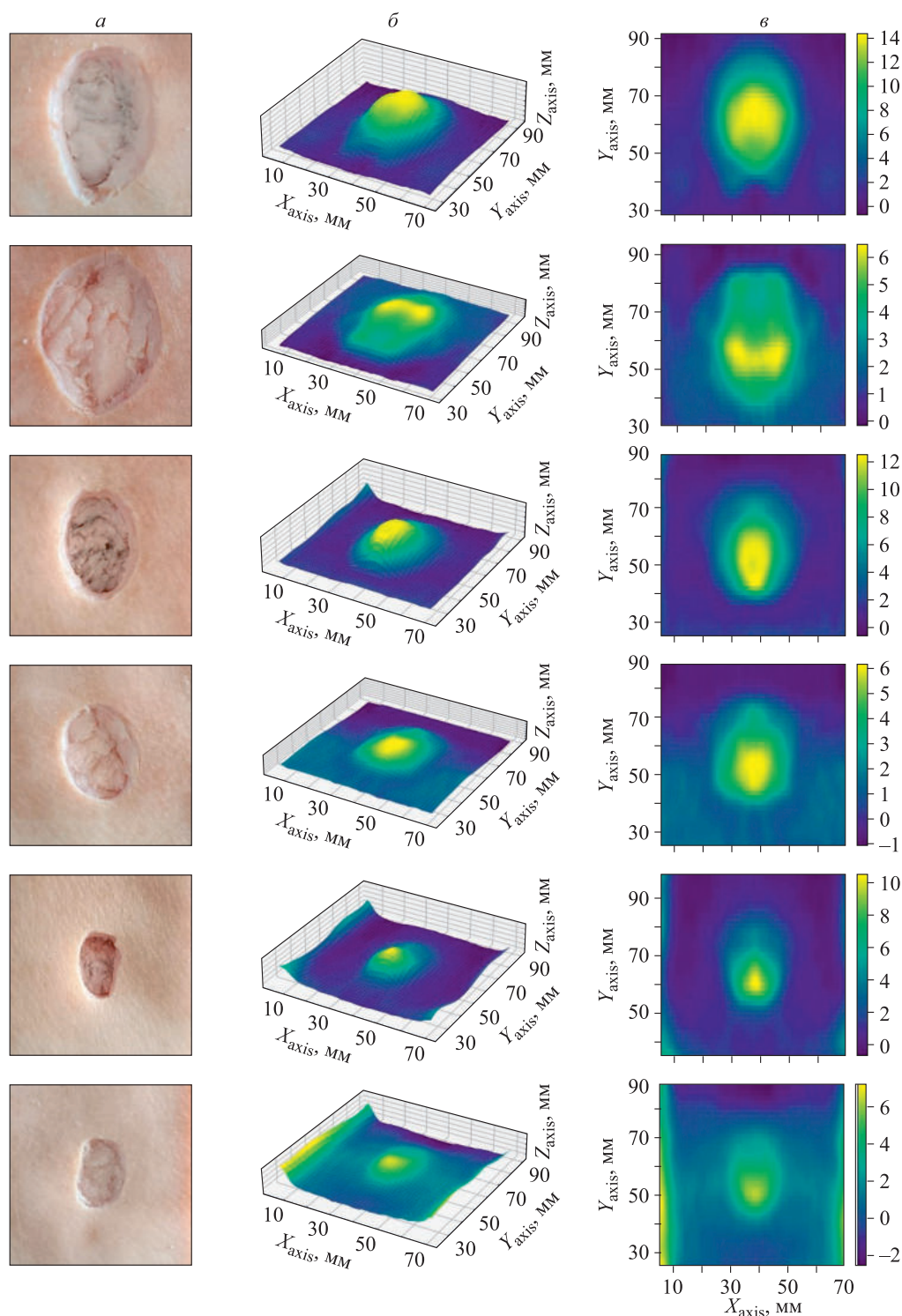


Рис. 3. Визуализация модельных ран на свиной коже и их цифровых реконструкций: фотографии экспериментальных ран, созданных хирургическим скальпелем (глубина 3–16 мм, площадь 5–16 см²) (а); 3D-поверхности, реконструированные по данным сканирования (б); тепловые карты, отражающие градиент глубины ран (в)

Fig. 3. Visualization of model wounds on porcine skin and their digital reconstructions: photographs of excisional wounds created with a surgical scalpel (depth 3–16 mm, area 5–16 cm²) (a); 3D surfaces reconstructed from the scanning data (б); heat maps representing the wound depth gradient (в)

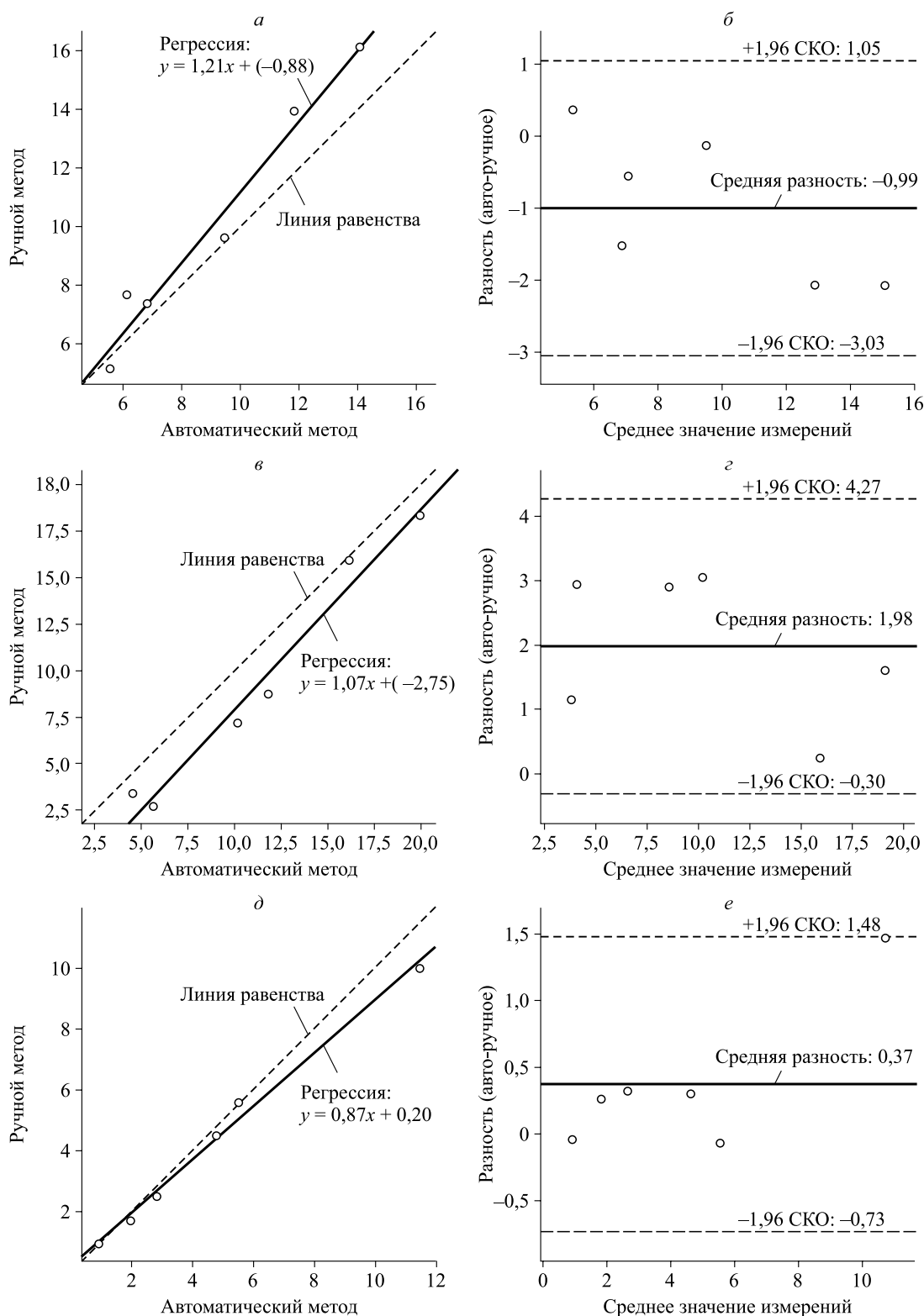


Рис. 4. Сравнение автоматизированного и ручного методов измерения параметров ран: графики корреляции (а, в, д) и диаграммы Блэнда – Алтмана (б, г, е) для измерений глубины (а, б), площади (в, г) и объема (д, е)

Fig. 4. Comparison of automated and manual methods for wound parameter measurement: correlation plots (а, в, д) and Bland – Altman plots (б, г, е) for depth (а, б), area (в, г) and volume measurements (д, е)

ний площади ран (+1,98 см²). Кроме того, малый объем выборки ($n = 6$) снижает статистическую надежность результатов, что отражается в широких доверительных интервалах, например, для ИСС глубины раны (0,760–0,990). Для устранения этих ограничений предлагается модернизация аппаратной части посредством замены ИК-датчика на лазерный сенсор: увеличение разрешающей способности до 0,1 мм и уменьшение шага сканирования до <0,5 мм повысят разрешающую способность системы.

Следует также признать, что, помимо упомянутых ограничений, текущая конструкция платформы имеет ограничения в плане непосредственного клинического применения. Во-первых, прототип является достаточно громоздкой конструкцией, что может затруднить его установку в условиях перевязочной или у постели пациента. Во-вторых, данное исследование было сосредоточено исключительно на *ex vivo* моделях поверхностных ран, расположенных на плоской поверхности. Текущий XY-механизм не приспособлен для сканирования ран на анатомически сложных (цилиндрических или сферических) поверхностях, а также не позволяет оценивать сложные раневые каналы или «карманы». Эти аспекты представляют собой существенные вызовы и являются приоритетными направлениями для будущей модернизации и разработки портативных версий устройства.

Потенциальные области применения платформы после соответствующей модернизации охватывают клиническую практику, включая оценку послеоперационных ран и ожогов, доклинические исследования эффективности ранозаживляющих препаратов, а также образовательные программы (для проведения лабораторных работ по информационным технологиям для студентов медицинских и биологических специальностей). Особый интерес представляет возможность данной платформы для неинвазивного мониторинга динамики заживления ран, что особенно актуально для пациентов с хроническими ранами и иммунодефицитными состояниями [19, 20]. Таким образом, несмотря на использование недорогих компонентов, платформа демонстрирует значительный потенциал, а ее ключевые ограничения могут быть устранены за счет технической модернизации, что открывает перспективы для создания универсального инструмента для медицинской науки.

Заключение

Несмотря на то что данная работа носит пилотный характер, разработанная платформа де-

монстрирует высокую степень соответствия с ручными методами оценки, особенно в части расчета объемных характеристик ран. Полученные результаты обосновывают перспективность ее применения в клинической практике для стандартизации оценки ран, включая послеоперационное наблюдение и контроль эффективности терапии. Дальнейшая оптимизация аппаратной и программной составляющих платформы, включая интеграцию лазерных сенсоров с повышенным разрешением и уменьшение шага сканирования, позволит создать универсальный инструмент для мультимодальной оценки геометрических параметров ран. Для подтверждения клинической значимости модернизированная платформа требует валидации на расширенных выборках, охватывающих разнообразные типы ран (хронические, послеоперационные, ожоговые) и их морфологические вариации, а также сложное анатомическое расположение (например, на конечностях).

Список литературы / References

1. Derwin R., Patton D., Strapp H., Moore Z. Integrating point-of-care bacterial fluorescence imaging-guided care with continued wound measurement for enhanced wound area reduction monitoring. *Diagnostics (Basel)*. 2023;14(1):2. doi: 10.3390/diagnostics14010002
2. Alonso M.C., Mohammed H.T., Fraser R.D., Luna J.L.R.G., Mannion D. Comparison of wound surface area measurements obtained using clinically validated artificial intelligence-based technology versus manual methods and the effect of measurement method on debridement code reimbursement cost. *Wounds*. 2023;35(10):E330–E338. doi: 10.25270/wnds/23031
3. Chino D.Y.T., Scabora L.C., Cazzolato M.T., Jorge A.E.S., Traina-Jr. C., Traina A.J.M. Segmenting skin ulcers and measuring the wound area using deep convolutional networks. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2020;191:105376. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105376
4. Jørgensen L.B., Sørensen J.A., Jemec G.B., Yderstræde K.B. Methods to assess area and volume of wounds – a systematic review. *Int. Wound J.* 2016;13(4):540–553. doi: 10.1111/iwj.12472
5. Wu Y., Wu L., Yu M. The clinical value of intelligent wound measurement devices in patients with chronic wounds: a scoping review. *Int. Wound J.* 2024;21(3):e14843. doi: 10.1111/iwj.14843
6. Hu T., Song C., Zhuang J., Lyu Y. Automatic segmentation and measurement system of 3D point cloud images based on RGB-D camera for rat wounds. *Biomed. Signal Process. Control.* 2025;104:107682. doi: 10.1016/j.bspc.2025.107682
7. Mohammed H.T., Bartlett R.L., Babb D., Fraser R.D.J., Mannion D. A time motion study of manual

versus artificial intelligence methods for wound assessment. *PLoS ONE*. 2022;17(7):e0271742. doi: 10.1371/journal.pone.0271742

8. Musa D., Guido-Sanz F., Anderson M., Díaz D.A., Daher S. Impact of digital guidance on accuracy, reliability, and time efficiency of wound measurements. *IEEE Open J. Instrum. Meas.* 2025;4:1–11. doi: 10.1109/OJIM.2025.3571155

9. Ahmad Fauzi M.F., Khansa I., Catignani K., Gordillo G., Sen C.K., Gurcan M.N. Computerized segmentation and measurement of chronic wound images. *Comput. Biol. Med.* 2015;60:74–85. doi: 10.1016/j.combiomed.2015.02.015

10. Dewangan B., Sahu M.K. Augmented reality-based chronic wound healing assessment using 3D stereoscopic imaging and self-organizing maps. *J. Angiother.* 2024;8:1–7. doi: 10.25163/angiotherapy.899874

11. Filko D., Cupec R., Nyarko E.K. Wound measurement by RGB-D camera. *Mach. Vis. Appl.* 2018;29:633–654. doi: 10.1007/s00138-018-0920-4

12. Zhang P., Zhang Y., Li Q. RGB-D camera-based automatic wound-measurement system. *IEEE Trans. Instrum. Meas.* 2023;72:1–11. doi: 10.1109/TIM.2023.3265758

13. Pavlovčič U., Diaci J., Možina J., Jezeršek M. Wound perimeter, area, and volume measurement based on laser 3D and color acquisition. *Biomed. Eng. Online.* 2015;14:39. doi: 10.1186/s12938-015-0031-7

14. Liu T.J., Wang H., Christian M., Chang C.-W., Lai F., Tai H.-C. Automatic segmentation and measurement of pressure injuries using deep learning models and a LiDAR camera. *Sci. Rep.* 2023;13(1):680. doi: 10.1038/s41598-022-26812-9

15. Chan K.S., Liang S., Cho Y.T., Chan Y.M., Tan H.M., Muthuveerappa S., Lai T.P., Goh C.C., Joseph A., Hong Q., Yong E., Zhang L., Chong L.R.C., Tan G.W.L., Chandrasekar S., Lo Z.J. Clinical validation of a machine-learning-based handheld 3-dimensional infrared wound imaging device in venous leg ulcers. *Int. Wound J.* 2022;19(2):436–446. doi: 10.1111/iwj.13644

16. Song B., Kim J., Kwon H., Kim S., Oh S.H., Ha Y., Song S.-H. Smartphone-based LiDAR application for easy and accurate wound size measurement. *J. Clin. Med.* 2023;12(18):6042. doi: 10.3390/jcm12186042

17. Zheng X.T., Yang Z., Sutarlie L., Thangaveloo M., Yu Y., Salleh N.A.B.M., Chin J.S., Xiong Z., Becker D.L., Loh X.J., et al. Battery-free and AI-enabled multiplexed sensor patches for wound monitoring. *Sci. Adv.* 2023;9(24):eadg6670. doi: 10.1126/sciadv.adg6670

18. Idà E., Nanetti F., Mottola G. An alternative parallel mechanism for horizontal positioning of a nozzle in an FDM 3D printer. *Machines.* 2022;10(7):542. doi: 10.3390/machines10070542

19. Shweta K., Kulkarni V.V., Nandini G. Sensor-based approach for chronic wound healing monitoring. In: *Computer Science Engineering*. 1st ed. London: CRC Press, 2024. P. 243–251. doi: 10.1201/9781003565024-27

20. Mantri Y., Tsujimoto J., Donovan B., Fernandes C.C., Garimella P.S., Penny W.F., Anderson C.A., Jokerst J.V. Photoacoustic monitoring of angiogenesis predicts response to therapy in healing wounds. *Wound Repair Regen.* 2022;30(2):258–267. doi: 10.1111/wrr.12992

Сведения об авторах:

Солопов Максим Витальевич, ORCID: 0000-0001-7053-4428, e-mail: mxsolopov@yandex.ru
Попандопуло Андрей Геннадиевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9755-1869, e-mail: pag.lctc@mail.ru
Турчин Виктор Васильевич, ORCID: 0000-0002-6461-4904, e-mail: turchin.dn@mail.ru
Ермак Александр Анатольевич, ORCID: 0009-0006-4118-7512, e-mail: doctor.ermak@yandex.ru
Рудской Станислав Алексеевич, ORCID: 0009-0009-6153-6451, e-mail: rsa.ipai@mail.ru
Ищенко Роман Викторович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0260-6922, e-mail: info@iursdn.ru

Information about the authors:

Maksim V. Solopov, ORCID: 0000-0001-7053-4428, e-mail: mxsolopov@yandex.ru
Andrey G. Popandopulo, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9755-1869,
e-mail: pag.lctc@mail.ru
Viktor V. Turchin, ORCID: 0000-0002-6461-4904, e-mail: turchin.dn@mail.ru
Aleksandr A. Ermak, ORCID: 0009-0006-4118-7512, e-mail: doctor.ermak@yandex.ru
Stanislav A. Rudskoy, ORCID: 0009-0009-6153-6451, e-mail: rsa.ipai@mail.ru
Roman V. Ishchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0260-6922, e-mail: info@iursdn.ru

Поступила в редакцию 19.09.2025

После доработки 20.10.2025

Принята к публикации 04.06.2026

Received 19.09.2025

Revision received 20.10.2025

Accepted 04.06.2026

Реализация принципов отношения к здоровому питанию у работников нефтедобывающего предприятия

Г.Г. Гимранова¹, Э.Р. Шайхлисламова^{1,2}, И.И. Зайдуллин¹, Н.А. Бейгул^{1,3},
Э.Т. Валеева^{1,2}, А.Х. Хусаинова²

¹ Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека
450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

² Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

³ Уфимский государственный нефтяной технический университет
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1

Резюме

Цель исследования – комплексный анализ информированности, пищевых привычек и фактического потребления продуктов питания у работников нефтедобывающего предприятия как основы для разработки профилактических программ. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 117 работников, прошедших анонимное анкетирование. Разработанная анкета охватывала широкий спектр тем: социально-бытовые условия, уровень образования, наличие хронических заболеваний и жалоб на здоровье, оценку питания (достаточное, недостаточное), долю бюджета на приобретение продуктов, отношение к экологической ситуации, информированность о способах улучшения питания и мер, направленных на сохранение собственного здоровья работников. **Результаты.** Установлена высокая распространенность хронической патологии, преимущественно со стороны ЖКТ (29,2 %) и сердечно-сосудистой системы (26,2 %). Следует отметить, что при анонимном опросе более 80 % респондентов отметили наличие диспепсических жалоб (изжога, отрыжка – 34,4 %), в то время как по данным периодического медицинского осмотра патология ЖКТ диагностирована лишь у 3,3 % работников, что свидетельствует о сокрытии симптомов заболеваний ЖКТ из-за страха отстранения от работы. Несмотря на то что подавляющее большинство (85,8 %) считает свое питание достаточным, обнаружены существенные нарушения: дефицит потребления овощей и фруктов, избыточное потребление соли (37,5 % иногда досаливают пищу, 7,3 % – постоянно) и нерациональная структура рациона. На обследованном предприятии реализация принципов здорового питания является недостаточной. Хотя по результатам анкетирования лишь 8,8 % работников обедают в столовой от предприятия, 15,8 % считают, что работодателю нужно создать для работников условия по обеспечению здорового питания. **Заключение.** Анкетный метод позволяет оценить фактическое питание и состояние здоровья респондентов. В сохранении здоровья нефтяников одним из важнейших является профилактическая активность, что будет способствовать предупреждению раннего формирования хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: нефтедобывающее предприятие, работники, анонимное анкетирование, вопросы питания, здоровый образ жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Гимранова Г.Г., e-mail: gala.gim@mail.ru

Для цитирования. Гимранова Г.Г., Шайхлисламова Э.Р., Зайдуллин И.И., Бейгул Н.А., Валеева Э.Т., Хусаинова А.Х. Реализация принципов отношения к здоровому питанию у работников нефтедобывающего предприятия. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(4):149–154. doi: 10.18699/SSMJ20260416

Assessment of nutrition awareness and attitudes among employees of an oil extraction company based on survey results

G.G. Gimranova¹, E.R. Shaikhislamova^{1,2}, I.I. Zaydullin¹, N.A. Beigul^{1,3}, E.T. Valeyeva^{1,2},
A.Kh. Khusainova²

¹ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology
450106, Ufa, Stepana Kuvykina st., 94

² Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia
450008, Ufa, Lenina st., 3

³ Ufa State Petroleum Technological University
450064, Ufa, Kosmonavtov st., 1

Abstract

Aim of the study was to comprehensively analyze awareness, dietary habits, and actual food consumption among employees of an oil extraction enterprise as a basis for developing preventive programs. **Material and methods.** The study involved 117 employees who underwent anonymous surveying. The developed questionnaire covered a wide range of topics: living conditions, education level, presence of chronic diseases and health complaints, nutrition assessment (sufficient, insufficient), the proportion of the budget spent on food, attitude towards the environmental situation, awareness of ways to improve nutrition, and measures aimed at preserving employees' own health. **Results.** A high prevalence of chronic pathology was established, mainly involving the gastrointestinal tract (29.2 %) and cardiovascular system (26.2 %). It should be noted that during the anonymous survey, over 80 % of respondents reported dyspeptic complaints (heartburn, belching – 34.4 %), while according to periodic medical examinations, gastrointestinal tract pathology was diagnosed in only 3.3 % of workers. This indicates the concealment of GI symptoms due to fear of suspension from work. Despite the vast majority (85.8 %) considering their diet sufficient, significant violations were found: a deficit in vegetable and fruit consumption, excessive salt intake (37.5 % sometimes add salt to food, 7.3 % constantly), and an irrational diet structure. The implementation of healthy eating principles at the surveyed enterprise is insufficient. Although survey results show only 8.8 % of employees dine in the company canteen, 15.8 % believe the employer should create conditions for healthy eating. **Conclusions.** The questionnaire method allows evaluating the actual nutrition and health status of respondents. Preventive activity is one of the most important factors in preserving the health of oil workers, which will contribute to preventing the early formation of chronic non-communicable diseases.

Key words: oil extraction enterprise, employees, anonymous survey, nutrition issues, healthy lifestyle.

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

Correspondence author. Gimranova G.G., e-mail: gala.gim@mail.ru

Citation. Gimranova G.G., Shaikhislamova E.R., Zaydullin I.I., Beigul N.A., Valeyeva E.T., Khusainova A.Kh. Assessment of nutrition awareness and attitudes among employees of an oil extraction company based on survey results. *Sibirskiy nauchnyy medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(4):149–154. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260416

Введение

Формирование и соблюдение здорового образа жизни способствует профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), укреплению и сохранению здоровья населения [1–3]. Многочисленными исследованиями установлено, что состояние здоровья формируется качеством жизни человека [4–8]. Несмотря на определенные успехи в профилактике, очевидно, что распространенность факторов риска ХНИЗ среди работающего населения сохраняется значительной [9–11]. Рациональный подход к здоровью охватывает устранение таких вредных привычек, как нездоровый режим питания, недостаточная физическая активность, злоупотребление алкоголем, курение [12, 13]. Высокое качество продуктов питания, питьевой воды является одной из первостепенных задач в сохранении здоровья [14, 15]. Ведение здорового образа жизни – наиболее эффективный способ уменьшения роста

уровня заболеваемости ХНИЗ нефтяников [16]. Мотивация на здоровье и здоровый образ жизни у работников, занятых в нефтедобыче, диктует необходимость планирования программ профилактики ХНИЗ. Целью исследования явились анализ и оценка отношения работников нефтедобывающего предприятия к вопросам питания.

Материал и методы

С помощью метода анонимного анкетирования проведен социологический опрос 117 нефтяников по вопросам, включающим характеристику жилищных условий, образования, наличия хронических заболеваний, жалоб на здоровье, питания (достаточное, недостаточное), изменения пищевых привычек за последние 3 года, доли бюджета на приобретение продуктов, отношения к экологической ситуации, информированности о способах улучшения питания и мер, направленных

ных на сохранение собственного здоровья работников.

Исследование одобрено локальным биоэтическим комитетом ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 03-1 от 12.03.2026). Все участники дали добровольное информированное согласие на участие в анонимном опросе, подтвержденное фактом заполнения анкеты.

Результаты и их обсуждение

Среди респондентов 72,7 % составили мужчины, 27,3 % – женщины. Средний стаж работы обследованных – $19,4 \pm 9,2$ года (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение). Анализ жилищно-бытовых условий показал, что 84,9 % респондентов оценивают свои жилищные условия как удовлетворительные, не удовлетворены условиями проживания 15,1 % (квартира с частичными удобствами – 7,1 %, комната в общежитии – 6,2 %, коммунальная квартира – 1,8 %). Особого внимания заслуживает степень образования нефтяников: 17,4 % имели высшее, 4,4 % – незаконченное высшее и 13,9 % – среднее специальное образование.

По результатам анкетного опроса в списке вредных и опасных производственных факторов на рабочем месте респонденты выделили пожар- или взрывоопасность – 32,7 %, вредные химические вещества в воздухе рабочей зоны – 32,5 %, повышенную или пониженную температуру воздуха – 31,0 %, производственный шум – 15,1 %, длительную сосредоточенную работу за дисплеем – 10,6 %, воздействие локальной (на руки) или общей вибрации – 4,5 %. По данным самооценки в структуре имеющихся заболеваний у нефтяников ведущее место занимают хронические заболевания ЖКТ (29,2 %) (гастрит, дуоденит – 20,0 %, холецистит – 7,7 %, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки – 1,5 %), сердечно-сосудистые заболевания (26,2 %) (артериальная гипертензия – 15,4 %, ИБС – 10,8 %) и сахарный диабет (7,8 %). В анкету были включены вопросы, касающиеся жалоб опрошенных на состояние здоровья. При анализе диспепсических жалоб установлено, что рабочих чаще беспокоила отрыжка и изжога (34,4 %), жажда (16,7 %), запоры (13,0 %), сухость во рту (12,7 %), тошнота (3,6 %), 7,7 % респондентов отметили наличие аллергических реакций на продукты питания.

На вопрос «Где Вы обычно питаетесь во время обеденного перерыва?» подавляющее большинство (74,6 %) нефтяников ответили, что во время обеденного перерыва едят приготовленную дома пищу, 7,9 % обедают дома, лишь 8,8 % – в

столовой от предприятия. В то же время 15,8 % опрошенных считают, что работодателю нужно создать условия по обеспечению здорового питания на рабочем месте. 85,8 % респондентов оценило свое питание как достаточное; 73,9 и 26,1 % нефтяников соответственно ежедневно и еженедельно употребляют мясо, 75,8 % питаются рыбой один раз в неделю, 23,4 % – один раз в месяц; 10,7 % опрошенных считают, что в их рационе мало фруктов и овощей, 5,4 % ответивших недостаточно употребляют мясных продуктов. О вреде избыточного количества соли информированы 87,2 % опрошенных, вместе с тем пристрастие к соленой пище отметили 13,7 % работников, 37,5 % иногда досаливают пищу, 7,3 % делают это постоянно.

Нефтяники считают важным фактором сохранения здоровья улучшение своего питания, для чего необходимо употреблять побольше овощей и фруктов (45,4 %), принимать экологически безвредные продукты (28,3 %), употреблять бутилированную воду (23,6 %), осознать необходимость правильного питания (22,7 %), сократить избыточное потребление жирной пищи (19,8 %), готовить полезную и вкусную еду (15,1 %), есть небольшими порциями (14,2 %), чаще есть с семьей (11,3 %), отучить себя постоянно перекусывать (10,4 %), отказаться от одно- или двухразового приема пищи (5,7 %), меньше употреблять мяса (5,5 %).

Наиболее острыми экологическими проблемами в месте проживания нефтяники считают плохое качество питьевой воды (73,8 %), загрязненность, загазованность воздуха (29,0 %), плохое качество продуктов питания (20,6 %), основными причинами изменения пищевых привычек – желание уменьшить массу тела (23,2 %) (хотя наличие ожирения у себя отметило лишь 6,2 % работников), проблемы со здоровьем (8,9 %), недостаток денег (8,4 %). Отвечая на вопрос, хватает ли денег, чтобы питаться правильно, опрошенные дали следующие ответы: 58,1 % – иногда в чем-либо себя ограничиваю, 11,6 % – приходится покупать дорогие продукты, 3,6 % – затрудняюсь ответить. Более 50 % респондентов на приобретение продуктов тратили 37,7 % бюджета, менее 50 % – 33,3 %, не знают – 28,1 %. В целях сохранения здоровья 25,5 % опрошенных считают необходимым увеличение спортивных нагрузок. Это согласуется с рядом работ, в которых отмечено, что одними из ведущих компонентов сохранения здоровья являются физическая активность, интерес к вопросам сбалансированного питания [17, 18].

Заключение

Анкетный опрос позволил оценить вопросы фактического питания и отношение респондентов к здоровому питанию. Нефтяники отметили, что заболевания ЖКТ являются одними из ведущих (29,2 %) среди хронических заболеваний. В то же время при проведении периодического медицинского осмотра патология органов пищеварения диагностирована лишь в 3,3 % случаев [16], т. е. нефтяники скрывают свои жалобы из-за боязни отстранения от работы, хотя при анонимном анкетировании более 63,7 % работников отметили наличие у себя диспепсических жалоб. На обследованном предприятии реализация принципов здорового питания является недостаточной. Хотя по результатам анкетирования лишь 8,8 % опрошенных обедают в столовой от предприятия, 15,8 % считают, что работодателю нужно создать для работников условия по обеспечению здорового питания. Таким образом, анкетный метод позволяет оценить фактическое питание и состояние здоровья респондентов. Для сохранения здоровья нефтяников важна профилактическая активность, способствующая предупреждению раннего формирования хронических неинфекционных заболеваний.

Ограничение. В настоящее исследование включены только работники нефтедобывающего предприятия, что может снижать внешнюю валидность результатов для других отраслей экономики.

Список литературы/References

1. Распоряжение Правительства РФ № 3684-р от 31.12.2020. «Программа фундаментальных исследований на период до 2030 года». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202006260008?ysclid=m7bltdj7yu28168947>
2. The Government of the Russian Federation Directive No. 3684-r of 31.12.2020 "Program of Fundamental Research for the Period Until 2030". [In Russian]. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202006260008?ysclid=m7bltdj7yu28168947>.
3. Kushner R.F., Mechanick J.I. Lifestyle medicine – An emerging new discipline. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;11(1):36–40. doi: 10.17925/ee.2015.11.02.114
3. Walker S.N., Sechrist K.R., Pender N.J. The health-promoting lifestyle profile: development and psychometric characteristics. *Nurs. Res.* 1987;36(2):76–81.
4. Агаларова Л.С., Омарова О.А. Аспекты изучения отношения работающего городского населения к формированию здорового образа жизни. *Обществ. здоровье и здравоохран.* 2019;(3):35–40.
- Agalarova L.S., Omarova O.A. Studying aspects of the relationship of the working urban population to the formation of healthy life style. *Obshchestvennoye zdorov'ye i zdavookhraneniye = Public Health and Health-care.* 2019;(3):35–40. [In Russian].
5. Билловус В.К., Руденко А.М. Здоровьесбережение как механизм формирования здорового образа жизни современной молодежи. *Гуманит., соц. и обществ. науки.* 2020;(6):20–23. doi: 10.23672/q0306-5906-2204-o
- Bilovus V.K., Rudenko A.M. Health saving as a mechanism for the formation of a healthy lifestyle of modern youth. *Gumanitarnye, sotsial'no-ekonomicheskie i obshchestvennye nauki = Humanities, Socio-Economic and Social Sciences.* 2020;(6):20–23. [In Russian]. doi: 10.23672/q0306-5906-2204-o
6. Васильев М.Д., Макарова Е.В., Костров А.А., Палевская С.А., Смбалян С.М. Здоровый образ жизни ученого как фактор профессионального долголетия и эффективности. *Лечащий врач.* 2022;25(7–8):14–20. doi: 10.51793/OS.2022.25.8.002
- Vasiliev M.D., Makarova E.V., Kostrov A.A., Palevskaya S.A., Smbatyan S.M. Healthy lifestyle of a scientist as a factor for professional longevity and efficiency. *Lechashchiy vrach = Therapist.* 2022;25(7–8):14–20. [In Russian]. doi: 10.51793/OS.2022.25.8.002
7. Данилов И.П., Влах Н.И., Гугушвили М.А., Панева Н.Я., Логунова Т.Д. Мотивация на здоровье и здоровый образ жизни у работников алюминиевой и угольной промышленности. *Мед. труда и пром. экол.* 2019;59(6):330–334. doi: 10.31089/1026-9428-2019-6-330-334
- Danilov I.P., Vlach N.I., Gugushvili M.A., Paneva N.Ya., Logunova T.D. Motivation for health and a healthy lifestyle among employees of the aluminum and coal industry. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2019;59(6):330–334. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2019-6-330-334
8. Покида А.Н., Зыбуновская Н.В. Реализация принципов здорового образа жизни в современных условиях россиянами различных социально-демографических групп. *Здоровье населения и среда обитания.* 2024;32(1):15–27. doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-1-15-27
- Pokida A.N., Zybunovskaya N.V. Implementation of principles of a healthy lifestyle by contemporary Russians from different socio-demographic groups. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2024;32(1):15–27. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-1-15-27
9. Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний, ресурсная обеспеченность систем здравоохранения и экономических показателей в трех группах стран Европейского региона с разным уровнем ожидаемой продолжи-

- тельности предстоящей жизни. *Профилактикт. мед.* 2015;18(3):4–11. doi: 10.17116/profmed20151834-11
- Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Tretyakov V.V. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases, resource provision of health care systems and economic indicators in 3 groups of European Region countries with different life expectancies. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2015;18(3):4–11. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20151834-11
10. Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., Горный Б.Э., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактикт.* 2021;20(5):273–334. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2952
- Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontseva A.V., Gorny B.E., Dadaeva V.A., Drozdova L.Yu., et al. Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases (ROPNIZ). Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction within the framework of preventive counseling. Methodological Guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):273–334. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2952
11. Кучма В.Р., Шубочкина Е.И., Ибрагимова Е.М., Молдованов В.В., Иванов В.Ю. Условия формирования здоровья трудового потенциала: проблемы и пути решения. *Мед. труда и пром. экол.* 2017;(8):50–54.
- Kuchma V.R., Shubochkina E.I., Ibragimova E.M., Moldovanov V.V., Ivanov V.Yu. Conditions of health formation in work potential: problems and solutions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2017;(8):50–54. [In Russian].
12. Лебедева-Несевря Н.А., Елисеева С.Ю. Оценка риска, связанного с воздействием поведенческих факторов на здоровье работающего населения России. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;(5):8–11. doi: 10.35627/2219-5238/2018-302-5-8-11
- Lebedeva-Nesevria N.A., Eliseeva S.Yu. Estimation of risks associated with health-related behavior of working population in Russia. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2018;(5):8–11. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2018-302-5-8-11
13. Яцына И.В., Шеенкова М.В., Гаврильченко Д.С. Алиментарно-зависимые факторы кардиоваскулярного риска работников вредных производств. *Гигиена и сан.* 2024;103(7):706–711. doi: 10.47470/0016-9900-2024-103-7-706-711.
- Yatsyna I.V., Sheenkova M.V., Gavrilchenko D.S. Nutrition-dependent factors of cardiovascular risk in workers in hazardous industries. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2024;103(7):706–711. [In Russian]. doi: 10.47470/0016-9900-2024-103-7-706-711.
14. Тутельян В.А. Гигиена питания: современные проблемы. *Здравоохран. Рос. Федерации*. 2008;(1):8–9.
- Tutelyan V.A. Food hygiene: modern problems. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii = Health Care of the Russian Federation*. 2008;(1):8–9. [In Russian].
15. Тутельян В.А. Здоровое питание для общественного здоровья. *Обществ. здоровье*. 2021;1(1):56–64. doi: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-56-64
- Tutelyan V.A. Healthy food for public health. *Obshchestvennoe zdorov'ye = Public Health*. 2021;1(1):56–64. [In Russian]. doi: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-56-64
16. Гимранова Г.Г., Шайхлисламова Э.Р., Бакиров А.Б., Волгарева А.Д., Каримова Л.К. Оценка соматического здоровья работников нефтедобывающей отрасли Западной Сибири. *Мед. труда и экол. человека*. 2019;(3):5–14. doi: 10.24411/2411-3794-2019-10030
- Gimranova G.G., Shaikhislamova E.R., Bakirov A.B., Volgareva A.D., Karimova L.K. Somatic health assessment of oil-extracting workers of the Western Siberia. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Health and Human Ecology*. 2019;(3):5–14. [In Russian]. doi: 10.24411/2411-3794-2019-10030
17. Новоселова Е.Н. Физическая культура и спорт как факторы здоровья и формирования здорового образа жизни. *Вестн. МГУ. Сер. 18. Социол. и политол.* 2021;27(1):112–130. doi: 10.24290/1029-3736-2021-27-1-112-131
- Novoselova E.N. Physical education and sport as factors of health and formation of a healthy lifestyle. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 18: Sotsiologiya i politologiya = The Moscow University Bulletin. Series 18: Sociology and Political Science*. 2021;27(1):112–130. [In Russian]. doi: 10.24290/1029-3736-2021-27-1-112-131
18. Померанцев А.А., Круглик И.И., Алтухова С.В., Малык М.Е. Трансформация физической культуры в информационном обществе: тенденции, риски и перспективы. *Гуманит. исслед. центр России*. 2020;(2):19–25. doi: 10.24411/2541-9056-2020-11013
- Pomerantsev A.A., Kruglik I.I., Altukhova S.V., Malyk M.E. Transformation physical education transformation in the information community: trends, risks and prospects. *Gumanitarnyy issledovatel'skiy tsentr Rossii = Humanities Researches of the Central Russia*. 2020;(2):19–25. [In Russian]. doi: 10.24411/2541-9056-2020-11013

Сведения об авторах:

Гимранова Галина Ганиновна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8476-1223, e-mail: gala.gim@mail.ru
Шайхлисламова Эльмира Радиковна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6127-7703, e-mail: shajkh.ehlmira@yandex.ru
Зайдуллин Искандер Ильдарович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6031-5683, e-mail: iskanderdent@yahoo.com
Бейгул Наталья Александровна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-8006-384X, e-mail: omt_ufnii@mail.ru
Валеева Эльвира Тимерьяновна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9146-5625, e-mail: oozr@mail.ru
Хусаинова Айгуль Хамзеевна, ORCID: 0000-0003-4287-8594, e-mail: khusainova0714@mail.ru

Information about the authors:

Galina G. Gimranova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8476-1223, e-mail: gala.gim@mail.ru
Elmira R. Shaikhislamova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6127-7703,
e-mail: shajkh.ehlmira@yandex.ru
Iskander I. Zaydullin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6031-5683,
e-mail: iskanderdent@yahoo.com
Natalya A. Beigul, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-8006-384X, e-mail: omt_ufnii@mail.ru
Elvira T. Valeyeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9146-5625, e-mail: oozr@mail.ru
Aygul Kh. Khusainova, ORCID: 0000-0003-4287-8594, e-mail: khusainova0714@mail.ru

Поступила в редакцию 02.09.2025

После доработки 23.04.2026

После повторной доработки 04.06.2026

Принята к публикации 05.06.2026

Received 02.09.2025

Revision received 23.04.2026

Second revision received 04.06.2026

Accepted 05.06.2026

Подписано в печать 24.08.2026. Выход в свет 31.08.2026. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 18,09. Уч.-изд. л. 16,45. Тираж 20 экз. Заказ № 166. 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