



СИБИРСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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

Учредители:
СО РАН
ИЦиГ СО РАН

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

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

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

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Предыдущие названия:

с 1981 по 1991 г. — «Бюллетень Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР»

с 1992 по 2014 г. — «Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»

Основная цель издания — публикация оригинальных научных статей и обзоров по фундаментальным проблемам медицинских биологических наук, клинической и профилактической медицины и экологии человека, с особым акцентом на проблемы адаптации человека к условиям северных широт

Редакционная коллегия

Главный редактор

Рагино Ю.И. (Новосибирск, Россия)

Заместители главного редактора

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Воевода М.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Климонтов В.В. (Новосибирск, Россия)

Ответственный секретарь

Меньшикова Е.Б. (Новосибирск, Россия)

Члены редакционной коллегии

Аточин Д.Н. (Бостон, США)

Барбараш О.А. (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.А. (Томск, Россия)

Шабалина И.Г. (Стокгольм, Швеция)

Шестопапов А.М. (Новосибирск, Россия)

Редакционный совет

Председатели

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Члены редакционного совета

Амстиславская Т.Г. (Новосибирск, Россия)

Бохан Н.А. (Томск, Россия)

Власов В.В. (Новосибирск, Россия)

Дыгай А.М. (Томск, Россия)

Жданов В.В. (Томск, Россия)

Зельман В.Л. (Лос-Анжелес, США)

Карпов Р.С. (Томск, Россия)

Колесникова Л.И. (Иркутск, Россия)

Кочетов А.В. (Новосибирск, Россия)

Лебедев И.Н. (Томск, Россия)

Мерфи Н.Дж. (Анкоридж, США)

Панов А.В. (Иркутск, Россия)

Раутио А. (Оулу, Финляндия)

Стассен Я. (Лювен, Бельгия)

Ткачук В.А. (Москва, Россия)

Удуд В.В. (Томск, Россия)

Чэпмен Д. (Париж, Франция)

Шкурूपий В.А. (Новосибирск, Россия)

Штарк М.Б. (Новосибирск, Россия)

Щепеткин И.А. (Бозмен, США)

Эббессон С.О.Е. (Фэрбэнкс, США)

№ 5

ТОМ 46

СЕНТЯБРЬ • ОКТЯБРЬ

НОВОСИБИРСК
2026

Обзоры

Аталян А.В., Лазарева Л.М., Машукова А.К., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Механизмы биологического действия пролактина и патофизиологические аспекты гиперпролактинемии.....	4
Григорьева И.Н., Тов Н.Л., Непомнящих Д.Л. Питание при гастропарезе.....	17
Ищенко Р.В., Антонюк О.С., Филимонов Д.А., Голубицкий К.О., Белоцерковская М.А., Дорошилов Д.В., Тикунова Н.В. Методы моделирования инфицированных ран: <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> , <i>in vivo</i>	27
Нарыжная Н.В., Граб А.Е., Мухомедзянов А.В., Латонов В.Р., Маслов Л.Н. Кардиопротекторный эффект гипоксического preconditionирования и его сигнальные механизмы	37
Солнцев В.А., Плотницкий Р.В., Маркелов В.А., Данилко К.В. Методы изучения трансмиграции моноцитов в норме и патологии	53
Фурсов С.А., Соловечук Л.Л., Нибожин А.В., Шеплев Б.В., Майбородин И.В. Экспрессия маркеров плазматических клеток при раке толстой кишки и аденокарциноме легких.....	65

Оригинальные исследования

Анатомия

Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И., Горбунов Д.Н., Лебедева Д.Н., Никишаев Б.Ю. Анатомическое обоснование контралатерального переноса спинномозгового нерва C ₇ в позицию C ₈	73
Хадисов А.А., Абдусидов Х.А., Кафаров Э.С. Влияние соматотипа и формы нижних конечностей на морфометрические характеристики стопы у юношей 17–19 лет	80

Медико-биологические науки

Грецкая Т.Б., Бичкаева Ф.А., Власова О.С., Нестерова Е.В., Шенгоф Б.А., Стрелкова А.В., Женихов В.А. Возрастные изменения углеводного обмена и содержания гормонов надпочечников у жителей Арктики.	88
Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Долбня А.Д., Ерохина А.В., Никонова А.Д., Алябьев Ф.В., Мильто И.В. Структура семенников преждевременно рожденных крыс	98
Касатова А.И., Таскаева Ю.С., Диб Р., Кузьмина К.С., Таскаев С.Ю., Бгатова Н.П. Цитотоксичность и накопление лития хлорида, обогащенного изотопом литий-6, как потенциального агента для проведения литий-нейтронозахватной терапии	105
Чечушков А.В., Серых А.Е., Храпова М.В., Петрова Е.С., Кожин П.М., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Сравнительная оценка цитотоксичности модуляторов Nrf2-зависимого сигнального пути: роль гормонального защитного эффекта при моделировании болезни Паркинсона <i>in vitro</i>	112

Клиническая медицина

Коненков В.И., Шевченко А.В., Долматова А.А., Арсютков Д.Г., Ходжаев Н.С., Бойко Э.В., Правосудова М.М., Чупров А.Д., Кувайцева Ю.С., Горбунова Н.Ю., Маркова А.А., Пшеничных М.В., Поступаева Н.В., Мальшева Ю.В., Иванов А.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Вариабельность генов врожденного иммунитета <i>TLR2</i> , <i>TLR3</i> , <i>TLR4</i> , <i>TLR6</i> среди пациентов с простой первичной и псевдоэкзофалиативной клиничко-патогенетическими формами глаукомы по данным многоцентрового исследования в Российской Федерации	123
Любимова А.В., Матвеева Е.В., Алексеев А.Ю., Васильева Н.В. Вспышка инфекций кровотока, вызванная устойчивыми к флуконазолу <i>Candida parapsilosis</i> , в отделении реанимации новорожденных	132
Маслов Н.А., Ларионов П.М., Рожин И.А., Ступак В.В., Селякова М.С., Терехова Т.М., Кирилова И.А., Корыткин А.А. Спектральные особенности ультрафиолетовой лазерно-индуцированной флуоресценции тканей глиобластомы человека	141

Профилактическая медицина

Зайкина И.В., Долич В.Н., Мазиллов С.И., Комлева Н.Е., Новикова Т.А., Спирин В.Ф., Чехонацкий А.А. Анализ фактического питания у работников металлообрабатывающего производства с учетом нарушения слуха.....	149
--	-----

Некролог

Памяти Полякова Льва Михайловича (01.01.1947–20.09.2026)	158
--	-----

Reviews

Atalyan A.V., Lazareva L.M., Mashukova A.K., Suturina L.V., Kolesnikova L.I. Mechanisms of biological action of prolactin and pathophysiological aspects of hyperprolactinemia	4
Grigor'eva I.N., Tov N.L., Nepomnyashchikh D.L. Nutritional recommendations in gastroparesis.....	17
Ishchenko R.V., Antonyuk O.S., Filimonov D.A., Golubitsky K.O., Belotserkovskaya M.A., Doroshilov D.V., Tikunova N.V. Methods of infected wounds' modeling: <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> , <i>in vivo</i>	27
Naryzhnaya N.V., Grab A.E., Mukhomedyanov A.V., Latonov V.R., Maslov L.N. Cardioprotective effect of hypoxic preconditioning and its signaling mechanisms	37
Soltsev V.A., Plotnitsky R.V., Markelov V.A., Danilko K.V. Methods of studying monocyte transmigration in norm and pathology	53
Fursov S.A., Solovenchuk L.L., Nibozhin A.V., Sheplev B.V., Maiborodin I.V. Expression of plasma cell markers in colon cancer and lung adenocarcinoma	65

Research articles

Anatomy

Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I., Gorbunov D.N., Lebedeva D.N., Nikishaev B.Yu. Anatomical justification of the contralateral transfer of the C ₇ spinal nerve to the C ₈ position	73
Khadisov A.A., Abduvosidov Kh.A., Kafarov E.S. The effect of somatotype and lower limb shape on the morphometric characteristics of the foot in 17–19-year-old boys.	80

Medical-biological sciences

Gretskaya T.B., Bichkaeva F.A., Vlasova O.S., Nesterova E.V., Shengof B.A., Strelkova A.V., Zhenikhov V.A. Age-related changes in carbohydrate metabolism and content of adrenal hormones in Arctic residents.....	88
Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Dolbnya A.D., Erokhina A.V., Nikonova A.D., Alyabyev F.V., Milto I.V. Structure of the testes of preterm born rats	98
Kasatova A.I., Taskaeva Yu.S., Deeb R., Kuzmina K.S., Taskaev S.Yu., Bgatova N.P. Cytotoxicity and accumulation of lithium chloride enriched with lithium-6 isotope as a potential agent for lithium-neutron capture therapy	105
Chechushkov A.V., Serykh A.E., Khrapova M.V., Petrova E.S., Kozhin P.M., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Comparative assessment of the cytotoxicity of Nrf2-dependent signaling pathway modulators: the role of hormetic protective effect in Parkinson's disease modeling <i>in vitro</i>	112

Clinical medicine

Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Dolmatova A.A., Arsyutov D.G., Khodjaev N.S., Boyko E.V., Pravosudova M.M., Chuprov A.D., Kuvaytseva Yu.S., Gorbunova N.Yu., Markova A.A., Pshenichnov M.V., Postupaeva N.V., Malysheva Yu.V., Ivanov A.A., Eremina A.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. Variability of the innate immunity genes <i>TLR2</i> , <i>TLR3</i> , <i>TLR4</i> , <i>TLR6</i> among patients with simple primary and pseudoexfoliative clinical and pathogenetic forms of glaucoma, according to a multicenter study in the Russian Federation	123
Liubimova A.V., Matveeva E.V., Alekseev A.Yu., Vasilyeva N.V. Outbreak of bloodstream infections caused by fluconazole-resistant <i>Candida parapsilosis</i> in a neonatal intensive care unit.....	132
Maslov N.A., Larionov P.M., Rozhin I.A., Stupak V.V., Selyakova M.S., Terekhova T.M., Kirilova I.A., Korytkin A.A. Spectral features of ultraviolet laser-induced fluorescence in human glioblastoma tissues	141

Preventive medicine

Zaikina I.V., Dolich V.N., Mazilov S.I., Komleva N.E., Novikova T.A., Spirin V.F., Chekhonatskiy A.A. Analysis of dietary intake among metalworkers considering hearing impairment.....	149
---	-----

Obituary

In memory of Polyakova L'va Mukhaylovicha (01.01.1947–20.09.2026)	158
---	-----

Механизмы биологического действия пролактина и патофизиологические аспекты гиперпролактинемии

А.В. Аталян, Л.М. Лазарева, А.К. Машукова, Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова

*Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16*

Резюме

Настоящий обзор обобщает современные данные о полиморфной роли пролактина (ПРЛ) и патофизиологических последствиях гиперпролактинемии (ГПРЛ). Рассматриваются как классические функции ПРЛ (лактотропная и репродуктивная), так и его системное влияние на организм. Особое внимание уделено ассоциации ГПРЛ с репродуктивными, метаболическими, иммунными нарушениями и онкогенезом. Цель исследования – обобщить современные данные о молекулярной организации, регуляции секреции и многообразных эффектах ПРЛ и оценить патофизиологический вклад ГПРЛ в развитие широкого спектра нарушений. **Материал и методы.** Проведен анализ научных публикаций за 1928–2025 гг. с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar, eLibrary. **Результаты.** ПРЛ — полипептидный гормон массой 23 кДа, секретируемый преимущественно лактотрофами передней доли гипофиза, а также различными периферическими тканями. ПРЛ опосредует свои эффекты через связывание со специфическим трансмембранным рецептором, активируя множественные сигнальные пути, среди которых ключевым считается каскад JAK2/Stat5. Наряду с основной изоформой существует 16К ПРЛ (вазоингибин) — N-концевой фрагмент гормона, обладающий собственной биологической активностью. В данном обзоре систематизированы современные представления о молекулярной организации, регуляции секреции и многообразных физиологических функциях ПРЛ. Рассмотрено участие ПРЛ в поддержании метаболического гомеостаза, регуляции репродуктивных функций, модуляции иммунных реакций, развитии воспалительных и аутоиммунных процессов, а также его вклад в онкогенез, что в совокупности подтверждает значительную роль ГПРЛ в развитии широкого спектра патологий. **Заключение.** ПРЛ эволюционировал от регулятора репродукции до ключевого модулятора в поддержании системного гомеостаза. Патологическое повышение его уровня приводит к системной дисрегуляции гомеостатических механизмов, что лежит в основе репродуктивных, метаболических, иммунных нарушений и онкологических процессов. Понимание двойственной природы ПРЛ, баланс концентраций которого определяет переход от физиологии к патологии, открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, метаболические нарушения, иммунная модуляция, репродуктивная функция, онкогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено за счет государственной бюджетной темы № АА-А-19-119101590007-8 «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах».

Автор для переписки. Аталян А.В., e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru

Для цитирования. Аталян А.В., Лазарева Л.М., Машукова А.К., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Механизмы биологического действия пролактина и патофизиологические аспекты гиперпролактинемии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):4–16. doi: 10.18699/SSMJ20260501

Mechanisms of biological action of prolactin and pathophysiological aspects of hyperprolactinemia

A.V. Atalyan, L.M. Lazareva, A.K. Mashukova., L.V. Suturina, L.I. Kolesnikova

*Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16*

Abstract

This review summarizes current data on the polymorphic roles of prolactin (PRL) and the pathophysiological consequences of hyperprolactinemia (HPRL). It examines both the classical functions of PRL (lactotropic and reproductive) and its systemic effects on the organism. Particular attention is paid to the association of HPRL with reproductive, metabolic, and immune disorders, as well as oncogenesis. Aim of the study was to summarize current data on the molecular organization, regulation of secretion, and diverse effects of prolactin (PRL), and to evaluate the pathophysiological contribution of hyperprolactinemia to the development of a wide spectrum of disorders. **Material and methods.** An analysis of scientific publications from 1928 to 2025 was conducted using the PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases. **Results.** PRL is a 23-kDa polypeptide hormone secreted primarily by the lactotrophs of the anterior pituitary gland, as well as by various peripheral tissues. PRL mediates its effects by binding to a specific transmembrane receptor, activating multiple signaling pathways, with the JAK2/Stat5 cascade considered the primary one. Alongside the main isoform, a 16K PRL (vasoinhibin) exists—an N-terminal fragment of the hormone possessing its own biological activity. This review systematizes current knowledge on the molecular organization, regulation of secretion, and diverse physiological functions of PRL. The involvement of PRL in maintaining metabolic homeostasis, regulating reproductive functions, modulating immune responses, and contributing to the development of inflammatory and autoimmune processes, as well as its role in oncogenesis, collectively underscores the significant impact of hyperprolactinemia (HPRL) in the pathogenesis of a wide spectrum of disorders. **Conclusions.** PRL has evolved from a regulator of reproduction to a key modulator of systemic homeostasis. A pathological increase in its level leads to systemic dysregulation of homeostatic mechanisms, which underlies reproductive, metabolic, immune disorders and oncological processes. Understanding the dual nature of PRL, the balance of concentrations of which determines the transition from physiology to pathology, opens up prospects for the development of new therapeutic strategies.

Key words: prolactin, hyperprolactinemia, metabolic disorders, immune modulation, reproductive function, oncogenesis.

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

Financing. The study was conducted as part of state-budgeted research themes: No. AAA-A19-119101590007-8 «Pathophysiological mechanisms and genetic-metabolic predictors of reproductive health preservation and longevity in different age, gender, and ethnic groups».

Correspondence author. Atalyan A.V., e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru

Citation. Atalyan A.V., Lazareva L.M., Mashukova A. K., Suturina L.V., Kolesnikova L.I. Mechanisms of biological action of prolactin and pathophysiological aspects of hyperprolactinemia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):4–16. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260501

Введение

Представления о пролактине (ПРЛ) эволюционировали от узкой роли регулятора лактации до признания его плеiotропным гормоном, вовлеченным в широкий спектр физиологических процессов. Впервые сообщения о лактогенной активности экстрактов передней доли гипофиза коров появились в 1928 г. в публикации П. Стрикера и Ф. Грутера из лаборатории Буэна при Страсбургском университете [1, 2]. Позднее, путем инъекции экстрактов гипофиза, О. Риддлом, Р.В. Бейтсом и С.В. Дайксхорном из лаборатории Колд-Спринг-Харбор на Лонг-Айленде (Нью-Йорк) была подтверждена возможность стимуляции лактации у кроликов, а затем и у голубей (на основе наблюдений за производством молока в зобе) [3, 4]. Эти исследователи также внесли значительный вклад в идентификацию, выделение и очистку соединения, которое было названо ПРЛ из-за его роли в лактации [5, 6].

ПРЛ — полипептидный гормон, секретируемый лактотрофными клетками передней доли гипофиза [7]. Если изначально были известны преимущественно лактотропная и репродуктивная функции ПРЛ, то в последние годы представления о его роли значительно расширились. Современные данные свидетельствуют об активном участии ПРЛ в регуляции метаболизма, иммунного ответа, ангиогенеза, осмотического давления, стресс-адаптивных реакций, костного метаболизма и др. Одним из патологических состояний, связанным с нарушением секреции гормона, является гиперпролактинемия (ГПРЛ) — стойкое избыточное содержание ПРЛ в сыворотке крови; на фоне ГПРЛ может возникать синдром ГПРЛ — симптомокомплекс, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы [8, 9]. Распространенность клинически явной ГПРЛ зависит от исследуемой популяции и варьирует от 0,4–4,1 % в неселективных популяциях здоровых

женщин репродуктивного возраста до 9–17 % у женщин с нарушениями репродуктивной функции [10]. Помимо репродуктивных расстройств, ГПРЛ ассоциирована с широким спектром метаболических, иммунных нарушений и участвует в патогенезе онкологических заболеваний.

Цель исследования – обобщить современные данные о молекулярной организации, регуляции секреции и многообразных эффектах пролактина, оценить патофизиологический вклад гиперпролактинемии в развитие широкого спектра нарушений.

Материал и методы

Поиск информации проводился с использованием интернет-ресурсов PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU несколькими авторами независимо, после чего найденные источники были совместно изучены и обсуждены. Окончательное решение о включении публикации в литературный обзор принималось коллективно. Проанализированы литературные источники за 1928–2025 гг. Для поиска использовалась комбинация терминов, описывающих ПРЛ, его рецепторы и ГПРЛ, с терминами, характеризующими ключевые направления их биологического действия (влияние на метаболизм, иммунная регуляция, репродуктивная функция, онкогенез). Для

каждой концептуальной группы подобраны русскоязычные и англоязычные синонимы, которые объединялись оператором OR. Основная группа терминов, описывающая ПРЛ, последовательно комбинировалась оператором AND с каждой из групп, описывающих его эффекты. Первичный поиск выявил 110 публикаций. После удаления дубликатов и анализа заголовков и аннотаций на соответствие критериям включения (полнотекстовые статьи на русском или английском языках, рассматривающие роль ПРЛ и ГПРЛ в регуляции различных систем организма у человека) для углубленной оценки было отобрано 92 статьи. После изучения полных текстов 21 публикация была исключена как нерелевантная или имеющая методологические ограничения. В итоговый обзор вошел 71 источник.

Результаты

Структура и источники пролактина

В сыворотке крови человека ПРЛ содержится в различных изоформах (рис. 1). Мономерный ПРЛ (малый ПРЛ, 23 кДа) – глобулярный белковый гормон, полипептидная цепь которого состоит из 199 аминокислотных остатков и стабилизирована тремя дисульфидными связями между остатками цистеина: Cys4-Cys11, Cys58-Cys174

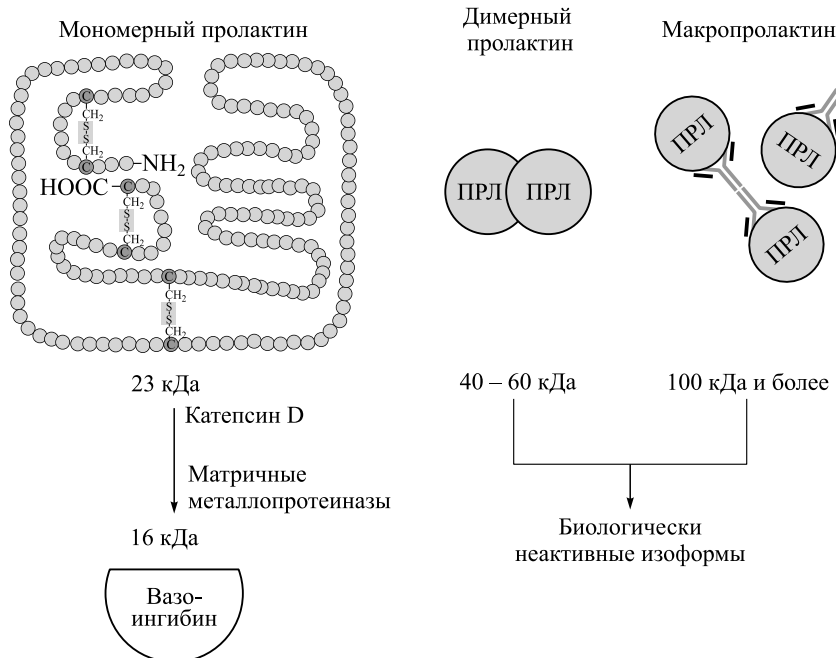


Рис. 1. Изоформы пролактина
Fig. 1. Prolactin isoforms

и Cys191-Cys199 [11]. Пролактин относится к семейству цитокинов и представляет собой четырехспиральный α -белок, гомологичный по структуре гормону роста и плацентарному лактогену [12]. Зрелый ПРЛ (23 кДа) образуется из предшественника — пре-ПРЛ (26 кДа) — путем отщепления N-концевого 28-аминокислотного сигнального пептида [13]. У здоровых людей мономерный ПРЛ составляет 80–95 % общего пула ПРЛ [14], две другие изоформы — менее 10 % (димерный ПРЛ, 40–60 кДа) и менее 1 % (макро-ПРЛ, ≥ 100 кДа) [7, 14]. Макро-ПРЛ представляет собой комплекс ПРЛ и иммуноглобулина (чаще всего IgG). Важно, что обычные иммунологические тесты не могут различить три формы ПРЛ, что может иметь значение при диагностике нарушений продукции ПРЛ [11, 14]. Ложная ГПРЛ, связанная с макропролактином, является важной клинической проблемой, так как она может привести к неправильной диагностике и ошибочному ведению пациентов [7]. 16К ПРЛ (вазоингибин) — N-концевой фрагмент ПРЛ массой 16 кДа, образующийся при его протеолитическом расщеплении катепсином D или матричными металлопротеиназами [13, 15]. Изоформа утрачивает аффинность к рецептору ПРЛ, но приобретает способность специфически связываться с эндотелием, проявляя антиангиогенную активность [7].

Секреция ПРЛ не ограничивается лактотрофами аденогипофиза, к внегипофизарным источникам его синтеза относятся яичники, эндометрий, миометрий, децидуальная ткань, молочные железы, простата, кожа, жировая ткань, эндотелий, нейроны, лимфоциты, гемопоэтические клетки. Структурно экстрагипофизарный гормон идентичен гипофизарному ПРЛ и связывается с тем же рецептором [16, 17].

Рецептор ПРЛ, относящийся к суперсемейству лактогенных/гемопоэтических цитокиновых рецепторов [18], существует в различных изоформах, которые возникают в результате альтернативного сплайсинга первичного транскрипта мРНК и имеют одинаковый внеклеточный домен, но различаются по длине и составу внутриклеточной части. В зависимости от размеров внутриклеточного региона выделяют три основные изоформы: длинную (85–90 кДа), промежуточную (65 кДа) и короткую (42 кДа); у человека также описан растворимый рецептор для ПРЛ [7, 19]. Основная (длинная) изоформа рецептора ПРЛ состоит из 598 аминокислот, может связывать несколько лигандов, включая ПРЛ, плацентарный лактоген и гормон роста, что затрудняет определение специфических эффектов ПРЛ *in vivo* [7, 18]. Экспрессия рецепторов ПРЛ продемонстрирована в клетках мозга, сетчатки, хряще-

вой ткани, кожи, легких, сердца, поджелудочной, предстательной и молочной желез, печени, селезенки, тимуса, кишечного тракта, почек, репродуктивной системы, а также в клетках иммунной системы, таких как В-, Т-лимфоциты и макрофаги [19, 21]. Одна молекула ПРЛ связывается с двумя трансмембранными рецепторами, димеризованные рецепторы инициируют каскад внутриклеточных сигнальных событий, регулирующих широкий спектр клеточных процессов [21]. Путь JAK2/Stat5 считается основным, однако ПРЛ способен активировать множество других сигнальных путей, таких как Ras/Raf-MAPK, PI3K/Akt, Nek3-Vav2-Rac1, которые впоследствии регулируют транскрипцию генов, контролирующих такие ключевые функции, как пролиферация, дифференцировка и выживание клеток [7, 18].

Эндогенная регуляция секреции ПРЛ

В отличие от других тропных гормонов аденогипофиза, ПРЛ не регулируется периферическими гормонами по принципу отрицательной обратной связи; его секреция находится преимущественно под гипоталамическим ингибирующим контролем. Самоторможение осуществляется через взаимодействие ПРЛ с его рецептором в дофаминергических нейронах аркуатного ядра гипоталамуса за счет противотока в гипоталамо-гипофизарной портальной системе, образуя короткую петлю обратной связи [22]. Одновременно высокий уровень ПРЛ напрямую угнетает пульсирующую секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [10]. Дофамин является основным ингибирующим фактором, участвующим в регуляции ПРЛ, и действует через связывание с D2- и D4-рецепторами в лактотрофах гипофиза. Это приводит к снижению экспрессии гена ПРЛ и пролиферации лактотрофов, в связи с этим уменьшается секреция ПРЛ [21, 23]. К ингибирующим агентам, кроме дофамина, относят гамма-аминомасляную кислоту, соматостатин, эндотелин-1, кальцитонин и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ [23, 24].

Вместе с тем синтез и секреция ПРЛ регулируются не только ингибирующими, но и высвобождающими факторами. Так, высвобождению ПРЛ способствуют некоторые гормоны и нейропептиды: тиреолиберин, эндогенные опиоиды, окситоцин, эстрадиол, серотонин, вазопрессин, вазоактивный кишечный полипептид, нейротензин, галанин, сальсолинол [12, 22, 23]. Многие из этих факторов могут влиять на секрецию ПРЛ через воздействие на гипоталамические дофаминовые нейроны или лактотрофы гипофиза [22].

Механизмы регуляции секреции периферического ПРЛ специфичны и зависят от типа клеток

или ткани, в которых он синтезируется. Так, например, регуляция эндометриального ПРЛ является локальной и независимой от гипофиза. Его синтез не коррелирует с уровнем ПРЛ в сыворотке крови, а полностью зависит от процессов дифференцировки эндометрия под действием половых гормонов: прогестерон напрямую индуцирует выработку эндометриального ПРЛ в децидуализированных стромальных клетках, а эстрадиол опосредованно подготавливает эндометрий к этому действию. Таким образом, его продукция достигает пика в поздней лютеиновой фазе и представляет собой форму аутокринной/паракринной регуляции, специфичной для ткани эндометрия [17].

Этиология ГПРЛ

Фактический уровень ПРЛ в сыворотке крови является результатом сложного баланса между положительными и отрицательными стимулами, поступающими как из внешней, так и из внутренней среды. Возможные причины ГПРЛ многочисленны и обычно делятся на физиологические, патологические, фармакологические и идиопатические [6, 10]. К физиологическим причинам ГПРЛ относят беременность и овуляцию, при которых содержание ПРЛ повышается вследствие высокого уровня эстрогенов; стимуляцию сосков (например, при лактации) или раздражение грудной стенки (травма, ожоги), действующие через механический стимул; стресс и физические нагрузки, механизм влияния которых остается не до конца изученным [6, 24]. Лекарственные препараты увеличивают синтез ПРЛ благодаря своим антидофаминергическим свойствам [25]. К патологическим причинам ГПРЛ относятся ПРЛ-секретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы); повреждение ножки гипофиза с прерыванием дофаминергической ингибирующей регуляции («stalk-effect»); хроническая почечная и печеночная недостаточность, при которых нарушается клиренс ПРЛ; синдром поликистозных яичников, вероятно, из-за эстроген-опосредованной стимуляции лактотрофов; первичный гипотиреоз, при котором повышенный уровень тиреолиберина оказывает прямой стимулирующий эффект на лактотрофные клетки аденогипофиза [9, 24, 26]. Основные причины ГПРЛ приведены на рис. 2.

Влияние ПРЛ на организм и последствия ГПРЛ

Регуляция репродуктивной системы

У женщин во время беременности ПРЛ в синергизме с эстрогенами, прогестероном

и плацентарным лактогеном стимулирует пролиферацию и дифференцировку секреторных альвеол и развитие протоковой системы молочной железы, подготавливая ее к лактации; после родов резкое падение уровня эстрогенов и прогестерона снимает их ингибирующее влияние, что позволяет ПРЛ инициировать начало биосинтеза и секреции молока; поддержание лактации обеспечивается ПРЛ, секреция которого рефлекторно стимулируется актом сосания [10, 24, 27].

На периферическом уровне ПРЛ прямо ингибирует синтез эстрогенов и прогестерона [17]. В эндометрии локальный синтез ПРЛ индуцируется прогестероном на поздних стадиях менструального цикла и опосредует десквамацию стромальных клеток. В миометрии ПРЛ действует по аутокринному/паракринному механизму, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток [17]. В яичнике ПРЛ экспрессируется в антральном фолликуле, в текальном и гранулезном слоях и продуцируется гранулезными клетками [17]. Действуя локально в качестве аутокринного/паракринного цитокина, гормон является важным модулятором ключевых процессов, таких как рост и развитие фолликулов, ангиогенез, овуляция и стероидогенез [28, 29].

Основным патогенетическим звеном репродуктивных нарушений при ГПРЛ является подавление активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. На центральном уровне гиперсекреция ПРЛ приводит к угнетению пульсативной секреции ГнРГ, ослаблению рецепторного ответа на ГнРГ, а также к снижению частоты и амплитуды пульсов лютеинизирующего гормона. Поскольку большинство нейронов ГнРГ не экспрессируют рецептор ПРЛ, прямое воздействие на них маловероятно [17, 22, 24]. Однако рецепторы ПРЛ широко представлены на нейронах аркуатного ядра гипоталамуса, синтезирующих кассептин — мощный стимулятор активности нейронов ГнРГ. ПРЛ напрямую действует на эти нейроны, подавляя экспрессию гена *KISS1* и секрецию кассептина, что приводит к снижению образования ГнРГ и секреции гонадотропинов [19, 22, 24]. Считается, что этот механизм лежит в основе развития бесплодия при ГПРЛ [30]. Вместе с тем известно, что ГПРЛ может ограничивать количество растущих фолликулов яичников и подавлять овуляцию [11, 31]. Таким образом, аномальная активность ПРЛ как в крови, так и на уровне ткани яичников может вызывать бесплодие [32] вследствие ановуляции или редкой овуляции (олигоовуляции), вторичной по отношению к гормональному дисбалансу [17, 33]. Также к последствиям ГПРЛ относят нарушения мен-

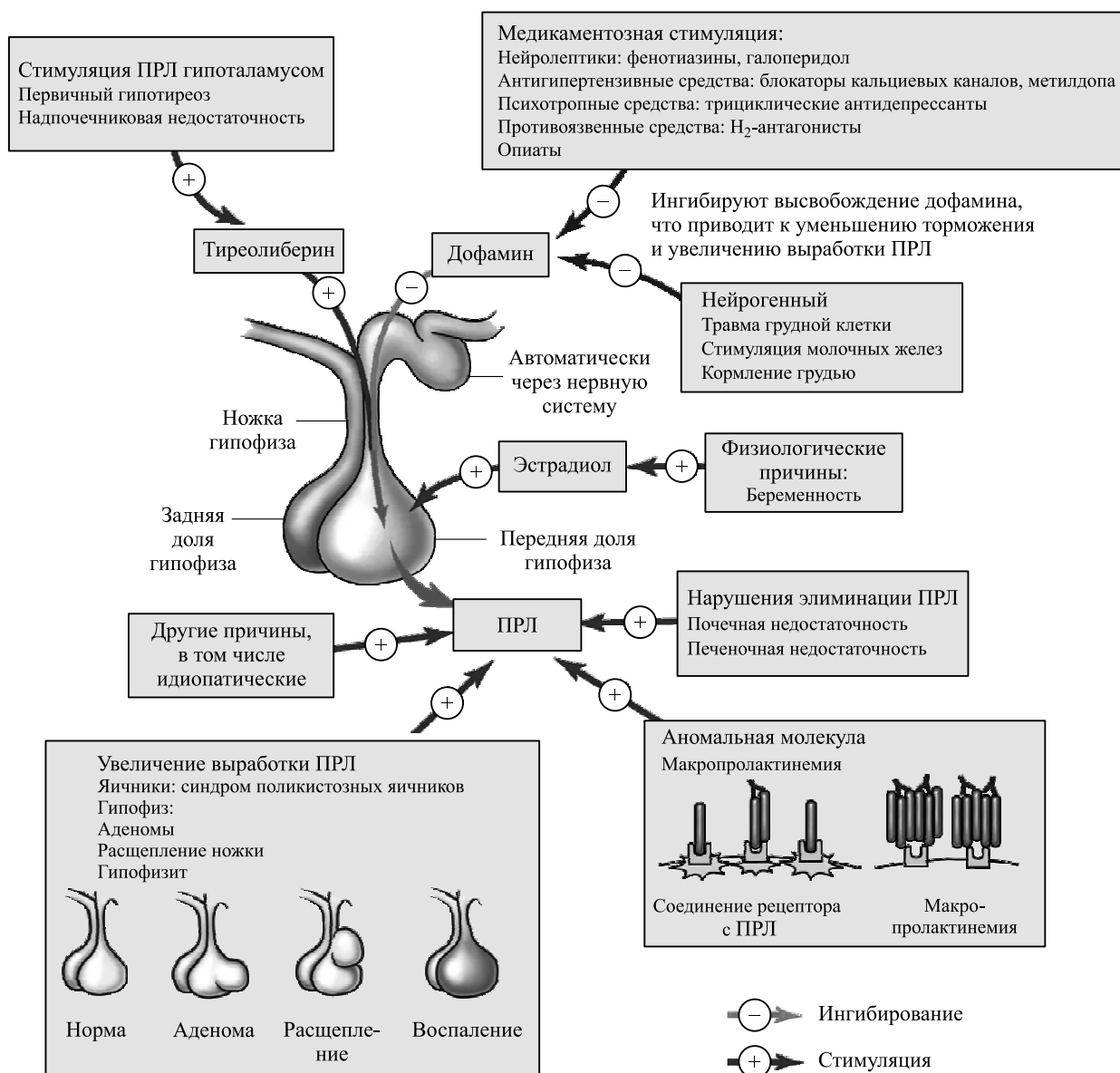


Рис. 2. Причины ГПРЛ
Fig. 2. Causes of hyperprolactinemia

струального цикла (аменорея или олигоменорея), снижение либидо и галакторею [34–37]. Гиперандрогения также может быть проявлением ГПРЛ вследствие стимуляции продукции андрогенов надпочечниками [24, 37].

У мужчин ГПРЛ вызывает гипогонадотропный гипогонадизм, проявляющийся снижением либидо, эректильной дисфункцией и нарушением сперматогенеза [24]. В то же время оптимальное созревание сперматозоидов ассоциировано с низконормальным уровнем ПРЛ [38]. Гинекомастия (вторичная по отношению к гипогонадизму) и галакторея встречаются редко.

Регуляция метаболического гомеостаза

Метаболические эффекты ПРЛ можно объяснить его действиями на бета-клетки поджелудочной железы, печень, жировую ткань и гипоталамус [39]. ПРЛ играет ключевую роль в модуляции энергетического обмена, причем его эффекты принципиально различаются в условиях физиологической и патологической ГПРЛ. Во время беременности и лактации повышенный уровень ПРЛ инициирует комплекс метаболических адаптаций, носящих гомеостатический характер и необходимых для обеспечения энергетических потребностей матери и плода, а также последующей выработки молока. К этим адаптациям от-

носится развитие физиологической резистентности к лептину, что сопровождается увеличением жировой массы, гиперфагией и набором веса [40, 41]. Параллельно наблюдаются пролиферация β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность, формирующие оптимальный для гестации метаболический профиль [7]. При патологической ГПРЛ (как на животных моделях, так и у человека) ее метаболические эффекты включают увеличение потребления пищи, повышение индекса массы тела и развитие метаболического синдрома [7, 21, 42].

Одним из центральных механизмов, через который ПРЛ стимулирует потребление пищи, является влияние на лептиновую сигнализацию. Лептин, секретируемый адипоцитами пропорционально объему жировой ткани, действует как сигнал сытости, воздействуя на гипоталамус [40]. Там он стимулирует анорексигенные нейроны и подавляет активность орексигенных нейронов, экспрессирующих нейропептид Y и AgRP-пептид. ПРЛ индуцирует состояние лептинорезистентности, нарушая эту сигнальную цепь и способствуя повышению аппетита [40]. Однако индуцированная ПРЛ нечувствительность к лептину не является единственным механизмом гиперфагии. Показано прямое действие ПРЛ на рецепторы дорсомедиального ядра гипоталамуса, что ведет к увеличению мРНК нейропептида Y [7].

Была предложена гипотеза, что в диапазоне концентраций от 7 до 100 мкг/л, включающем как стандартные референсные значения (7–25 мкг/л), так и умеренно повышенные уровни (25–100 мкг/л), ПРЛ проявляет метаболически благоприятные эффекты [41]. Данный интервал, обозначаемый как HomeoFIT-PRL (гомеостатически функционально повышенная транзиторная пролактинемия), представляет собой физиологический ответ на различные стимулы: гипогликемию, стресс, физические нагрузки, сексуальное возбуждение, циркадные ритмы и др. [41, 43]. В этих условиях ПРЛ способствует повышению чувствительности печени к инсулину, оптимизации липидного обмена, пролиферации и выживанию β -клеток поджелудочной железы, а также здоровому адипогенезу без гипертрофии адипоцитов [39, 41]. Дополнительным механизмом является стимуляция ПРЛ дофаминергической активности в гипоталамусе, что вносит вклад в общую метаболическую регуляцию [41]. Таким образом, умеренное повышение уровня ПРЛ в ответ на метаболический стресс представляет собой гомеостатическую реакцию, направленную на поддержание энергетического гомеостаза [39]. Напротив, концентрации ПРЛ менее

7 мкг/л или более 100 мкг/л ассоциированы с неблагоприятными метаболическими исходами [41]. Так, патологическая длительная ГПРЛ приводит к гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, дислипидемии и ожирению [21, 39, 40].

Регуляция иммунных реакций

Предполагается, что ПРЛ, вырабатываемый лимфоцитами и гемопоэтическими клетками, участвует в иммунном ответе и реакции на стресс. Влияние ПРЛ на иммунный ответ зависит от его концентрации в крови: более высокие уровни обладают иммуносупрессивным действием, а более низкие – иммуностимулирующим [10, 24, 44]. Последние исследования демонстрируют благотворное модулирующее действие ПРЛ в оси иммунной системы, что подчеркивает значимость этого универсального гормона [20, 45, 46]. Двойственные эффекты ПРЛ детализированы в таблице. Участие ПРЛ в аутоиммунных заболеваниях демонстрирует его парадоксальную природу как регулятора и нарушителя иммунного гомеостаза. В то время как способность гормона усиливать иммунные ответы полезна для борьбы с инфекциями и поддержания иммунного надзора, его дисрегуляция в виде ГПРЛ может приводить к негативным последствиям, особенно в контексте аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, целиакия, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и др. [18, 24, 48]. Следует также учитывать, что системный и локально вырабатываемый ПРЛ, вероятно, вносит разный вклад в аутоиммунную патологию [48, 49].

Роль ПРЛ в онкогенезе

ГПРЛ ассоциирована с развитием и прогрессированием ряда онкологических заболеваний, в первую очередь рака молочной железы (РМЖ), яичников, предстательной железы и печени [50–52]. Доказано, что ПРЛ оказывает митогенное и антиапоптотическое действие при РМЖ [51]. Повышенный уровень ПРЛ связан с более высоким риском РМЖ, особенно у женщин в постменопаузе и при эстроген-зависимых опухолях [53]. Прогноз при РМЖ связывают с пролактин-индуцированным белком (PIP), выработка которого регулируется ПРЛ. Существует связь между экспрессией PIP и улучшением клинических исходов, а также повышением чувствительности к химиотерапии, особенно на ранних стадиях РМЖ [54, 55]. Показано, что PIP усиливает экспрессию проапоптотических генов (*CASP2*, *CRADD*, *DAPK1*, *FASLG*), тем самым увеличивая уязви-

Про- и противовоспалительные эффекты ПРЛ
Pro-inflammatory and anti-inflammatory effects of prolactin

Провоспалительные эффекты ПРЛ	Противовоспалительные эффекты ПРЛ
<p>Активация высвобождения макрофагального воспалительного белка-1α, интерферонового белка 10, хемокинов и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 [47]</p> <p>Увеличение продукции активных форм кислорода макрофагами [18]</p> <p>Стимуляция естественных клеток-киллеров к выработке интерферона-γ [47]</p> <p>Ингибирование функции регуляторных Т-клеток [47]</p> <p>Индукция аутореактивности В-клеток [18]</p> <p>Регуляция цитокинов Th1-типа – усиление выработки IFN-γ, IL-1, IL-2 и IL-6, повышение экспрессии рецептора IL-2 [18]</p>	<p>Ингибирование продукции NF-κB и TLR4, за счет чего снижает высвобождение провоспалительных цитокинов [47]</p> <p>Активация противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) [47]</p>

мость раковых клеток к химиотерапевтическим препаратам [52].

ПРЛ, по-видимому, играет значительную роль в развитии рака яичников, влияя на инвазивность клеток и сопротивляемость к апоптозу. Гормон стимулирует пролиферацию клеток рака яичников, влияя на экспрессию матриксных металлопротеиназ (ферментов, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса и процессе метастазирования), и может приводит к развитию их химиорезистентности [52]. При раке предстательной железы сигналинг ПРЛ может повышать активность андрогенных рецепторов даже в условиях низкого уровня андрогенов [50]. Роль ПРЛ в развитии гепатоцеллюлярной карциномы изучена в меньшей степени, однако данные указывают на его участие в усилении опухолевого роста и выживаемости. ПРЛ может оказывать прямое воздействие на гепатоциты, влияя на ключевые процессы канцерогенеза, такие как воспалительные реакции и окислительный стресс [52]. Кроме того, известно, что в раковых клетках эндометрия аутокринная экспрессия ПРЛ стимулирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток и способствует росту опухоли, локальной инвазии и метастазированию [56]. Таким образом, наряду с эндокринным действием ПРЛ, ключевое значение приобретает аутокринная и паракринная сигнализация ПРЛ в микроокружении опухоли.

Повышенные концентрации ПРЛ в крови также зарегистрированы у пациентов с раком поджелудочной железы, меланомой и крупноклеточным раком легких [46]. Эктопическая продукция ПРЛ клетками опухоли зафиксирована при лей-

кемии и раке яичников [57]. Клинически значимая эктопическая продукция гормонов доброкачественными образованиями встречается редко, однако в нескольких сообщениях описывается ГПРЛ, связанная с лейомиомой матки [58–60]. Сообщалось о пациентке с клинически значимой ГПРЛ; устранение ГПРЛ было достигнуто путем удаления большой лейомиомы матки. Это первый случай, когда положительная иммуногистохимическая окраска ПРЛ подтвердила, что лейомиома была источником ПРЛ [61]. Сообщается, что 16К ПРЛ подавляет рост опухолей, нарушая ангиогенез, однако механизмы этого процесса остаются неизвестными [15].

Другие эффекты ПРЛ

ПРЛ обладает сосудосуживающим действием, и предполагается его роль в развитии гипертонии и преэклампсии [10]. Ряд исследований описывают участие ПРЛ в процессе ангиогенеза: как прямое, через воздействие на эндотелиальные клетки, так и косвенное, опосредованное влиянием на экспрессию VEGF и других проангиогенных факторов [13]. ПРЛ участвует в стресс-ассоциированной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [10, 24, 44]. Он увеличивает секрецию адренокортикотропного гормона, индуцирует гипертрофию надпочечников и накопление эфиров холестерина, а также стимулирует выработку кортизола, дегидроэпиандростерона и альдостерона [10, 44, 62]. Известна роль ПРЛ в избирательной сенсibilизации ноцицепторов и усилении боли у женщин [63–65]. Выявлено его

участие в формировании мигренозных болей [66, 67].

ПРЛ оказывает различное влияние на метаболизм костей: при концентрации в пределах физиологической нормы он стимулирует образование костной ткани, легкая ГПРЛ увеличивает резорбцию костей, а выраженная ГПРЛ еще больше увеличивает резорбцию костей и ингибирует образование костной ткани [68]. ПРЛ оказывает различные эффекты на костную ткань в период развития и репродукции: у плода способствует росту и минерализации костей, в то время как во время беременности способствует ускоренной резорбции костей, обеспечивая плод микроэлементами [10, 69]. Наконец, считается, что ПРЛ участвует в осморегуляции, увеличивая всасывание воды и соли в кишечнике и снижая почечную экскрецию Na^+ и K^+ [24, 44].

Заключение

ПРЛ – гормон, который в течение почти столетия его изучения превратился из регулятора процессов только репродуктивного здоровья в ключевого игрока метаболических, иммунных и многих других физиологических и патологических процессов в организме человека. Хотя пул ПРЛ, циркулирующего в крови, имеет почти исключительно гипофизарное происхождение, не следует забывать об экстрапитуитарных участках синтеза гормона, которые играют важную роль в местной регуляции. Патологическое повышение уровня ПРЛ приводит к системной дисрегуляции гомеостатических механизмов. ГПРЛ лежит в основе репродуктивных нарушений, подавляя гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось и приводя к бесплодию. В метаболической сфере ГПРЛ способствует развитию инсулинорезистентности, ожирению и нарушению липидного обмена. Кроме того, ПРЛ признан значимым фактором в онкогенезе, оказывающим митогенное и антиапоптотическое действие при ряде злокачественных новообразований. Тонкий баланс концентраций ПРЛ и механизмов его действия определяет переход от физиологической регуляции к патологическому состоянию. Понимание этой двойственной природы ПРЛ открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию его дисфункции при широком спектре заболеваний.

Список литературы / References

1. Stricker P., Grueter R. Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée laiteuse. *C. R. Soc. Biol.* 1928;99:1978–1980. [In French].

2. Flückiger E., del Pozo E., von Werder K. Prolactin. Physiology, pharmacology and clinical findings. Berlin: Springer-Verlag, 1982. 224 p. doi: 10.1007/978-3-642-81721-2

3. Riddle O., Braucher P.F. Studies on the physiology of reproduction in birds. *Am. J. Physiol.* 1931;97(4):617–625. doi: 10.1152/ajplegacy.1931.97.4.617

4. Riddle O., Bates R.W., Dykshorn S.W. The preparation, identification and assay of prolactin – a hormone of the anterior pituitary. *Am. J. Physiol.* 1933;105(1):191–216. doi: 10.1152/ajplegacy.1933.105.1.191

5. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 2000;80(4):1523–1631. doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523

6. Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – a pleiotropic factor in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(6):356–365. doi: 10.1038/s41574-019-0194-6

7. Chasseloup F., Bernard V., Chanson P. Prolactin: structure, receptors, and functions. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2024;25(6):953–966. doi: 10.1007/s11154-024-09915-8

8. Haidenberg-David F., Sidaui-Adissi J., Moscona-Nissan A., Jonguitud-Zumaya E., Fugarolas-Morinelli M., Martinez-Mendoza F., Taniguchi-Ponciano K., Marrero-Rodríguez D., Mercado M. Overview of hyperprolactinemia: General approach and reproductive health implications. *Arch. Med. Res.* 2024;55(8):103102. doi: 10.1016/j.arcmed.2024.103102

9. Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Воевода С.М., Рымар О.Д. Результаты таргетного секвенирования генов *prl*, *prlr*, *prlhr* у молодых женщин с гиперпролактинемией неопухолевого генеза. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(4):79–86. doi: 10.18699/SSMJ20220407

Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda S.M., Rymar O.D. Results of targeted sequencing of the PRL, PRLR, PRLHR genes in young women with non-tumor hyperprolactinemia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2022;42(4):79–86. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220407

10. Valardo E., Cuboni D., Prencipe N., Aversa L.S., Sibilla M., Bioletto F., Berton A.M., Gasco V., Ghigo E., Grottoli S. Are prolactin levels efficient in predicting a pituitary lesion in patients with hyperprolactinemia? *Endocrine.* 2024;84(2):670–676. doi: 10.1007/s12020-023-03678-z

11. Szukiewicz D. Current insights in prolactin signaling and ovulatory function. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(4):1976. doi: 10.3390/ijms25041976

12. Calixto E., Gomez-Verjan J.C., Cerbón M., Rodríguez-Chávez V., Romero-Martínez B.S., Martínez-Enriquez M.E., Montaña L.M., Solís-Chagoyán H.,

- Aquino-Gálvez A., Rivero-Segura N.A., González-Ávila G., Susunaga Notario A.D.C., Pérez-Figueroa G.E., Carbajal V., Flores-Soto E., Sommer B. Interactions between prolactin, intracellular signaling, and possible implications in the contractility and pathophysiology of asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(15):7332. doi: 10.3390/ijms26157332
13. Zhao H., Gong S., Shi Y., Luo C., Qiu H., He J., Sun Y., Huang Y., Wang S., Miao Y., Wu W. The role of prolactin/vasoinhibins in cardiovascular diseases. *Animal Models Exp. Med.* 2023;6(2):81–91. doi: 10.1002/ame2.12264
14. Che Soh N.A.A., Yaacob N.M., Omar J., Mohammed Jelani A., Shafii N., Tuan Ismail T.S., Wan Azman W.N., Ghazali A.K. Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(21):8199. doi: 10.3390/ijerph17218199
15. Yun B.-Y., Cho C., Cho B.-N. Differential activity of 16K rat prolactin in different organic systems. *Anim. Cells Syst. (Seoul).* 2019;23(2):135–142. doi: 10.1080/19768354.2018.1554543
16. Cabrera-Reyes E.A., Limón-Morales O., Rivero-Segura N.A., Camacho-Arroyo I., Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. *Endocrine.* 2017;57(2):199–213. doi: 10.1007/s12020-017-1346-x
17. Auremma R.S., del Vecchio G., Sciarati R., Pirchio R., Liccardi A., Verde N., Angelis C. de, Mena-fra D., Pivonello C., Conforti A., Alviggi C., Pivonello R., Colao A. The interplay between prolactin and reproductive system: Focus on uterine pathophysiology. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:594370. doi: 10.3389/fendo.2020.594370
18. Borba V., Carrera-Bastos P., Zandman-Goddard G., Lucia A., Shoenfeld Y. Prolactin's paradox: Friend, foe, or both in immune regulation? *Autoimmun. Rev.* 2024;23(11):103643. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103643
19. Ramos-Martínez E., Ramos-Martínez I., Valencia J., Ramos-Martínez J.C., Hernández-Zimbrón L., Rico-Luna A., Pérez-Campos E., Pérez-Campos Mayoral L., Cerbón M. Modulatory role of prolactin in type 1 diabetes. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2023;44(1):79–88. doi: 10.1515/hmbci-2022-0008
20. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Самарина Е.А., Семенов П.А. Обзор представлений о роли пролактина и пролактиновых рецепторов в репродуктивной системе женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2020;9(2):84–89. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-84-89
- Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Samarina E.A., Semenov P.A. An overview on the role of prolactin and its receptors in the reproductive system of women with external genital endometriosis. *Zhurnal anatomii i gis-topatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2020;9(2):84–89. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-84-89
21. Wu T., Duan Y., Jiang J., Gu T., Zhang P., Bi Y. A Century of prolactin: Emerging perspectives as a metabolic regulator. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2024;40(6):e3836. doi: 10.1002/dmrr.3836
22. Grattan D.R. 60 Years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. *J. Endocrinol.* 2015;226(2):T101–T122. doi: 10.1530/JOE-15-0213
23. Rastrelli G., Corona G., Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015;16(3):233–248. doi: 10.1007/s11154-015-9322-3
24. Samperi I., Lithgow K., Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J. Clin. Med.* 2019;8(12):2203. doi: 10.3390/jcm8122203
25. Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Евлоева М.И. Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия: механизм развития, особенности диагностики и лечения. *Ожирение и метаболизм.* 2023;20(3):251–258. doi: 10.14341/omet13036
- Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Yu., Shutova A.S., Pigarova E.A., Yevloeva M.I. Drug-induced hyperprolactinemia: mechanism of development, features of diagnosis and treatment. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism.* 2023;20(3):251–258. [In Russian]. doi: 10.14341/omet13036
26. Omeje I.J., Takai I.U., Sunday A.E., Abdurrahman A., Ntoimo L.F.C., Ifanayajo O.O. Serum prolactin levels and clinical features of hyperprolactinaemia in obese and non-obese infertile women in kano, northwest nigeria: A comparative study. *Niger. Med. J.* 2024;65(5):749–760. doi: 10.60787/nmj-v65i3.552
27. Lacasse P. Invited review: Interactions between prolactin and local regulation of the mammary gland. *J. Dairy Sci.* 2025;108(7):6587–6600. doi: 10.3168/jds.2025-26358
28. Munro M.G., Balen A.H., Cho S., Critchley H.O.D., Díaz I., Ferriani R., Henry L., Mocanu E., van der Spuy Z.M. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Hum. Reprod.* 2022;37(10):2446–2464. doi: 10.1093/humrep/deac180
29. Holesh J.E., Bass A.N., Lord M. Physiology, ovulation. St. Petersburg (FL): StatPearls Publishing, 2025.
30. Abbata A., Clarke S.A., Nesbitt A., Ali S., Comninou A.N., Hatfield E., Martin N.M., Sam A.H., Meeran K., Dhillon W.S. Interpretation of serum gonadotropin levels in hyperprolactinaemia. *Neuroendocrinology.* 2018;107(2):105–113. doi: 10.1159/000489264
31. Chang S., Copperman A.B. New insights into human prolactin pathophysiology: genomics and beyond. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019;31(4):207–211. doi: 10.1097/GCO.0000000000000545
32. Suturina L.V., Atalyan A.V., Lazareva L.M., Sholokhov L.F., Rashidova M.A., Kolesnikova L.I. Infertility in women with idiopathic hyperprolactinemia.

mia is associated with oxidative stress. *Reprod. Sci.* 2019;26(S1):281.

33. Iancu M.E., Albu A.I., Albu D.N. Prolactin relationship with fertility and in vitro fertilization outcomes—a review of the literature. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(1):122. doi: 10.3390/ph16010122

34. Захаров И.С., Шмидт А.А., Тимошкова Ю.Л., Силаева Е.А. Синдром гиперпролактинемии у женщин: диагностика и коррекция. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2022;41(1):83–91. doi: 10.17816/rmmar1012

Zakharov I.S., Shmidt A.A., Timoshkova Yu.L., Silaeva E.A. Hyperprolactinemia syndrome in women: diagnosis and correction. *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(1):83–91. [In Russian]. doi: 10.17816/rmmar101271

35. Лазарева Л.М., Беленькая Л.В., Сутурина Л.В. Овуляторная дисфункция в репродуктивном возрасте: распространенность, критерии диагностики, клинические формы. *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2022;21(4):116–125. doi: 10.20953/1726-1678-2022-4-116-12

Lazareva L.M., Belenkaya L.V., Sutura L.V. Ovulatory dysfunction in women of reproductive age: prevalence, diagnostic criteria, clinical forms. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2022;21(4):116–125. [In Russian]. doi: 10.20953/1726-1678-2022-4-116-125

36. Lord M., Jenkins S.M., Sahni M. StatPearls: Secondary amenorrhea. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

37. Atalyan A.V., Sharifulin E.M., Lazareva L.M., Nadelyaeva Ya.G., Sutura L.V. PCOS and hyperprolactinemia: Conflicting conditions or comorbidities? *IJBM*. 2021;11(4):480–483. doi: 10.21103/Article11(4) BR1

38. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г. Прямые и опосредованные связи андрогенного статуса с параметрами эякулята у мужчин из бесплодных пар. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(4):134–144. doi: 10.18699/SSMJ20240415

Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G. Direct and indirect connections of androgen status with ejaculate parameters in men from infertile couples. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):134–144. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240415

39. Macotela Y., Ruiz-Herrera X., Vázquez-Carrillo D.I., Ramírez-Hernández G., la Martínez de Escalera G., Clapp C. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:1001703. doi: 10.3389/fendo.2022.1001703

40. Lopez-Vicchi F., de Winne C., Brie B., Soriano E., Ladyman S.R., Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. *J. Neuroendocrinol.* 2020;32(11):e12888. doi: 10.1111/jne.12888

41. Macotela Y., Triebel J., Clapp C. Time for a new perspective on prolactin in metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31(4):276–286. doi: 10.1016/j.tem.2020.01.004

42. Беленькая Л.В., Даренская М.А., Колесников С.И., Шолохов Л.Ф., Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Надеяева Я.Г., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста различных этнических групп. Нейроэндокринный статус и система липопероксидации. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2024;177(6):683–688. doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-6-683-688

Belenkaya L.V., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Sholokhov L.F., Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nadeliaeva Ya.G., Sutura L.V., Kolesnikova L.I. Metabolic syndrome in reproductive age women of various ethnic groups. Neuroendocrine status and lipid peroxidation system. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;177(6):705–710. doi: 10.1007/s10517-024-06254-1

43. Krogh J. The homeo-FIT-prolactin hypothesis: the role of prolactin in metabolic homeostasis – association or causality? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2024;25(6):1077–1086. doi: 10.1007/s11154-024-09916-7

44. Levine S., Muneyyirci-Delale O. Stress-induced hyperprolactinemia: Pathophysiology and clinical approach. *Obstet. Gynecol. Int. l* 2018;2018:9253083. doi: 10.1155/2018/9253083

45. Saleem M., Martin H., Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. *Clin. Biochem. Rev.* 2018;39(1):3–16.

46. Jakubaszek M.P. The significance of prolactin in systemic connective tissue diseases. *Reumatologia*. 2023;61(4):264–270. doi: 10.5114/reum/170319

47. Rasmi Y., Jalali L., Khalid S., Shokati A., Tyagi P., Ozturk A., Nasimfar A. The effects of prolactin on the immune system, its relationship with the severity of COVID-19, and its potential immunomodulatory therapeutic effect. *Cytokine*. 2023;169:156253. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156253

48. Clapp C., Ortiz G., García-Rodrigo J.F., Ledesma-Colunga M.G., Martínez-Díaz O.F., Adán N., La Martínez de Escalera G. Dual roles of prolactin and vasoinhibin in inflammatory arthritis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:905756. doi: 10.3389/fendo.2022.905756

49. Borba V.V., Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2018;9:73. doi: 10.3389/fimmu.2018.00073

50. O'Sullivan C.C., Bates S.E. Targeting prolactin receptor (PRLR) signaling in PRLR-positive breast and prostate cancer. *Oncologist*. 2016;21(5):523–526. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0108

51. Karayazi Atıcı Ö., Govindrajana N., Lopez-González I., Shemanko C.S. Prolactin: A hormone with diverse functions from mammary gland de-

- velopment to cancer metastasis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2021;114:159–170. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.10.005
52. Safdari S., Safdari S., Noorabadi P. Prolactin as a novel biomarker in malignancy. *Clin. Chim. Acta.* 2025;572:120277. doi: 10.1016/j.cca.2025.120277
53. Aranha A.F., Dos Anjos L.G., Turri J.A.O., Simões R.S., Maciel G.A.R., Baracat E.C., Soares-Júnior J.M., Carvalho K.C. Impact of the prolactin levels in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Endocrinol.* 2022;38(5):385–390. doi: 10.1080/09513590.2022.2047173
54. Sauer N., Matkowski I., Bodalska G., Murawski M., Dzięgiel P., Calik J. Prognostic role of prolactin-induced protein (PIP) in breast cancer. *Cells.* 2023;12(18):2252. doi: 10.3390/cells12182252
55. Urbaniak A., Jablonska K., Suchanski J., Partynska A., Szymczak-Kulus K., Matkowski R., Maciejczyk A., Ugorski M., Dzięgiel P. Prolactin-induced protein (PIP) increases the sensitivity of breast cancer cells to drug-induced apoptosis. *Sci. Rep.* 2023;13(1):6574. doi: 10.1038/s41598-023-33707-w
56. Ding K., Yuan Y., Chong Q.-Y., Yang Y., Li R., Li X., Kong X., Qian P., Xiong Z., Pandey V., Ma L., Wu Z., Lobie P.E., Zhu T. Autocrine prolactin stimulates endometrial carcinoma growth and metastasis and reduces sensitivity to chemotherapy. *Endocrinology.* 2017;158(6):1595–1611. doi: 10.1210/en.2016-1903
57. Lu Y., Chen X., Ke X., Duan L., Yang H., Pan H., Gong F., Wang L., Zhu H. Hyperprolactinemia caused by extra-pituitary prolactin secretion: a systematic review. *Endocr. Connect.* 2025;14(7):e250054. doi: 10.1530/EC-25-0054
58. Cordiano V. Complete remission of hyperprolactinemia and erythrocytosis after hysterectomy for a uterine fibroid in a woman with a previous diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenoma. *Ann. Hematol.* 2005;84(3):200–202. doi: 10.1007/s00277-004-0973-5
59. Sato H., Asami Y., Shiro R., Yasuda M., Imai S., Sakai R., Oida K., Kawaharamura K., Taguchi N., Suzuki T. Resolution of dopamine agonist-resistant hyperprolactinemia by hysterectomy: a case report. *Gynecol. Endocrinol.* 2018;34(3):199–201. doi: 10.1080/09513590.2017.1379501
60. Sendur S.N., Aktoz F., Usubutun A., Tuncer Z.S., Erbas T. Hyperprolactinaemia associated with giant uterine myoma, description of a case and review of literature. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019;39(7):1034–1036. doi: 10.1080/01443615.2019.1587596
61. Barry L., Pather S., Gargya A., Marren A. Prolactin-secreting leiomyoma causing hyperprolactinaemia unresponsive to dopamine agonist therapy and resolution following myomectomy. *Case Rep. Endocrinol.* 2021;2021:5553187. doi: 10.1155/2021/5553187
62. Capozzi A., Scambia G., Pontecorvi A., Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol. Endocrinol.* 2015;31(7):506–510. doi: 10.3109/09513590.2015.1017810
63. Patil M., Hovhannisyan A.H., Wangzhou A., Mecklenburg J., Koek W., Goffin V., Grattan D., Boehm U., Dussor G., Price T.J. Prolactin receptor expression in mouse dorsal root ganglia neuronal subtypes is sex-dependent. *J. Neuroendocrinol.* 2019;31(8):e12759. doi: 10.1111/jne.12759
64. Szewczyk A.K., Ulutas S., Aktürk T., Al-Hasany L., Börner C., Cernigliaro F., Kodounis M., Lo Cascio S., Mikolajek D., Onan D., Ragaglini C., Ratti S., Rivera-Mancilla E., Tsanoula S., Villino R., Messlinger K., van den Maassen Brink A., Vries T. Prolactin and oxytocin: potential targets for migraine treatment. *J. Headache Pain.* 2023;24(1):31. doi: 10.1186/s10194-023-01557-6
65. Lee G.J., Hode V., Georgieva T., Rau J., Dodick D.W., Schwedt T.J., Neugebauer V., Porreca F., Navratilova E. Prolactin-induced sensitization of trigeminal nociceptors promotes migraine co-morbidity in endometriosis. *Cephalalgia.* 2025;45(1):3331024241313378. doi: 10.1177/03331024241313378
66. Lee G.J., Porreca F., Navratilova E. Prolactin and pain of endometriosis. *Pharmacol. Ther.* 2023;247:108435. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108435
67. Al-Karagholi M.A.-M., Kalatharan V., Ghani-zada H., Gram C., Dussor G., Ashina M. Prolactin in headache and migraine: A systematic review of clinical studies. *Cephalalgia.* 2023;43(2):03331024221136286. doi: 10.1177/03331024221136286
68. Mazziotti G., Frara S., Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocr. Rev.* 2018;39(4):440–488. doi: 10.1210/er.2018-00005
69. Zaidi M., Sun L., Liu P., Davies T.F., New M., Zallone A., Yuen T. Pituitary-bone connection in skeletal regulation. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016;28(2):85–94. doi: 10.1515/hmbci-2016-0015

Сведения об авторах:

Аталян Алина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-3407-9365, e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru
Лазарева Людмила Михайловна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7662-8529, e-mail: lirken_@mail.ru
Машукова Анастасия Константиновна, ORCID: 0009-0004-7831-3397, e-mail: imshel@mail.ru
Сутурина Лариса Викторовна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6271-7803, e-mail: lsuturina@mail.ru
Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992,
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors:

Alina V. Atalyan, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3407-9365, e-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru
Lyudmila M. Lazareva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7662-8529, e-mail: lirken_@mail.ru
Anastasia K. Mashukova, ORCID: 0009-0004-7831-3397, e-mail: imshel@mail.ru
Larisa V. Suturina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6271-7803, e-mail: lsuturina@mail.ru
Lubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS,
ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила в редакцию 27.10.2025
После доработки 05.12.2025
Принята к публикации 31.07.2026

Received 27.10.2025
Revision received 05.12.2025
Accepted 31.07.2026

Питание при гастропарезе

И.Н. Григорьева¹, Н.Л. Тов², Д.Л. Непомнящих²

¹ *НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ*

Институт цитологии и генетики СО РАН

630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России*

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Гастропарез характеризуется замедленным опорожнением желудка (при отсутствии механической обструкции), тошнотой, рвотой, переполнением после еды, ранним насыщением, болями в животе, в тяжелых случаях – потерей веса и обезвоживанием. В США его распространенность составляет от 24,2 до 267,7 на 100 000 человек, создавая значительное финансовое бремя для здравоохранения. Цель обзора – охарактеризовать пищевой рацион у пациентов с гастропарезом, дать обзор рекомендаций по пероральному, энтеральному и парентеральному питанию при гастропарезе для восстановления нутритивного и гидратационного статуса.

Материал и методы. Поиск источников проводили в базах данных рецензируемой научной литературы РИНЦ, PubMed/MEDLINE, Google Scholar, CyberLeninka с 1990 по 2025 г. по ключевым словам: гастропарез, опорожнение желудка, диета, питание, энтеральное питание, безоар. **Результаты.** Нутритивный дефицит пациентов с гастропарезом: в среднем $1,4 \pm 1,0$ приема пищи в день, 64 % пациентов имеют энергоценность рациона <60 % от расчетной, 30–86 % – недостаток углеводов, белков, витаминов и минералов. Только 32 % больных консультированы диетологом, 2 % следовали предложенной диете. Нутритивная поддержка при гастропарезе включает первоначальный скрининг питания, оценку питания, индивидуализированные рекомендации по питанию, коррекцию гидратации и питательных веществ. Пациентам рекомендуют прием в положении сидя преимущественно жидкой измельченной пищи 4–8 раз в день небольшими порциями с низким содержанием жира (25–30 % от общей энергоценности рациона), клетчатки (15 г/1000 ккал), принимать пищу медленно (30 минут), не ложиться сразу после еды, контролировать вес, снизить избыточный вес, поддерживать гигиену полости рта, избегать потребления кофеина, алкоголя, табака, образующих безоары продуктов, ношения тесной одежды, стрессов. Исключительно энтеральное или парентеральное питание требуются 3,3 % больных с осложнениями гастропареза (резкая потеря веса, тяжелая рвота). **Заключение.** Пищевой рацион при гастропарезе является дефицитным по энергоценности и питательным веществам. Необходимы индивидуализированные рекомендации диетолога для уменьшения симптомов гастропареза, профилактики осложнений, улучшения качества жизни пациентов. Предпочтительны модификации перорального питания, энтеральное или парентеральное питание применяют при осложнениях заболевания.

Ключевые слова: гастропарез, опорожнение желудка, диета, питание, энтеральное питание, безоар.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Автор для переписки. Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Для цитирования. Григорьева И.Н., Тов Н.Л., Непомнящих Д.Л. Питание при гастропарезе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):17–26. doi: 10.18699/SSMJ20260502

Nutritional recommendations in gastroparesis

I.N. Grigor'eva¹, N.L. Tov², D.L. Nepomnyashchikh²

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Gastroparesis is characterized by delayed gastric emptying (in the absence of mechanical obstruction), nausea, vomiting, postprandial fullness, early satiety, abdominal pain, and, in severe cases, weight loss and dehydration. The prevalence of gastroparesis in the United States ranges from 24.2 to 267.7 per 100,000 people, creating a significant financial burden on healthcare. Aim of the review was to characterize the diet of patients with gastroparesis, to review recommendations for oral, enteral, and parenteral nutrition in gastroparesis to restore nutritional and hydration status. **Material and methods.** The search for sources was carried out in the peer-reviewed scientific literature databases eLIBRARY, PubMed/MEDLINE, Google Scholar, CyberLeninka, from 1990 to 2025 using the keywords: gastroparesis, gastric emptying, diet, nutrition, enteral nutrition, bezoar. **Results.** Nutritional deficiency of patients with gastroparesis: on average 1.4 ± 1.0 meals per day, 64 % of patients have an energy value of the diet <60 % of estimated one, 30–86 % – a deficiency of carbohydrates, proteins, vitamins and minerals. Only 32 % of patients with gastroparesis were consulted by a nutritionist, 2 % of patients followed the proposed diet. Nutritional support for gastroparesis includes initial nutrition screening, nutritional assessment, individualized nutritional recommendations, hydration and nutrient correction. Patients with gastroparesis are recommended: in a sitting position to consume mainly liquid chopped food 4–8 times a day in small portions with low fat content (25–30 % of the total energy value of the diet), fiber (15 g / 1000 kcal), eat slowly (30 minutes), do not lie down immediately after eating, control weight, reduce excess weight, maintain oral hygiene, avoid caffeine, alcohol, tobacco, bezoar-forming products, wearing tight clothing, stress. Exclusive enteral or parenteral nutrition is required in 3.3 % of patients with complications of gastroparesis (sharp weight loss, severe vomiting). **Conclusions.** The diet for gastroparesis is deficient in energy value and nutrients. Individualized recommendations of a nutritionist are necessary to reduce the symptoms of gastroparesis, prevent complications, and improve the quality of life of patients. Modifications of oral nutrition are preferred, enteral or parenteral nutrition is used for complications of disease.

Key words: gastroparesis, gastric emptying, diet, nutrition, enteral nutrition, bezoar.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024 – 2028 (FWNR-2024-0004).

Correspondence author. Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Citation. Grigor'eva I.N., Tov N.L., Nepomnyashchikh D.L. Nutritional recommendations in gastroparesis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):17–26. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260502

Введение

Гастропарез (ГП) (от греческого γαστήρ – желудок и πάρεση – паралич) определяется как комплекс эпигастральных симптомов, связанных с задержкой опорожнения желудка (ОЖ) при отсутствии механической обструкции, согласно Консенсусу Объединенной европейской гастроэнтерологии (UEG) и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (ESNM) по ГП и Консенсусу Римского фонда и международных обществ ESNM по идиопатическому ГП [1, 2]. Основные симптомы ГП: тошнота, рвота, чувство переполнения после еды, раннее насыщение, вздутие живота, боль в животе и, в тяжелых случаях, потеря веса и обезвоживание [1–3].

Метаанализ 14 исследований, в которых использовались оптимальные скинтиграфические методы для оценки ОЖ, подтвердил обратную зависимость между его скоростью и симптомами ГП [4], во многом совпадающими с симптомами функциональной диспепсии, особенно в рамках постприандиального дистресс-синдрома [2], распространенность которого значительно выше, чем синдрома эпигастральной боли [5]. Пациентам с выраженной задержкой ОЖ следует ставить диагноз ГП, а не функциональной диспепсии [2, 3].

По этиологии ГП подразделяют на диабетический, идиопатический, послеоперационный, ятрогенный, постинфекционный, неврологический, на фоне заболеваний соединительной ткани и смешанный [3]. Выделяют три степени тяжести

ГП: 1 – легкий ГП (контролируемые симптомы при обычной диете); 2 – компенсированный ГП (необходимость коррекции диеты, фармакотерапии и редких госпитализаций); 3 – декомпенсированный ГП (рефрактерные симптомы и частые госпитализации) [3].

Для диагностики ГП «золотым стандартом» определения скорости ОЖ стала 4-часовая скинтиграфическая оценка ОЖ, также рекомендуют 13С-дыхательный тест, кроме того, применяют капсулу для оценки моторики, антродуоденальную манометрию, электрогастрографию, УЗИ желудка [1, 2, 6]. Поскольку сама по себе степень гликемического контроля может влиять на ОЖ [3], диагностика ГП как частого осложнения сахарного диабета с колебаниями уровня глюкозы крови может быть улучшена с помощью мониторинга ее содержания, особенно с использованием современных цифровых технологий в самостоятельном контроле параметра [7]. Результаты машинного обучения при непрерывном мониторинге глюкозы возможно использовать как часть процесса скрининга на задержку ОЖ и даже для классификации ГП по гликемической вариабельности при сахарном диабете 1 типа [8].

Истинная распространенность ГП неизвестна, поскольку требуется на популяционном уровне тестирование всех обследуемых на скорость ОЖ, которое не проводилось [3]. В широко известном эпидемиологическом исследовании жителей округа Олмстед в США (2006), которые обращались за помощью, установлена распространенность ГП 24,2 случая на 100 000 человек, у женщин в 4 раза чаще, чем у мужчин [9]. В ретроспективном исследовании медицинской базы данных (2021) стандартизированная по полу и возрасту распространенность ГП составила 267,7 случая на 100 000 взрослых жителей США, что создает значительное бремя для системы здравоохранения [10].

Патофизиология ГП включает несколько механизмов: автономная нейропатия, вагусная дисфункция; потеря нейрональной синтазы оксида азота, что приводит к дефекту нитрергической релаксации гладких мышц; дефицит пейсмейкерных интерстициальных клеток Кахала с последующей желудочной аритмией и задержкой ОЖ; окислительный стресс; уменьшение количества макрофагов, экспрессирующих гемоксигеназу-1, которая защищает клетки Кахала от окислительного стресса; снижение числа противовоспалительных CD206-позитивных клеток и повышение иммунореактивности CD45 и CD68; атрофия гладких мышц и др. [1–3, 6, 11].

Несмотря на создание целого ряда медицинских обществ по изучению ГП (Римский фонд и

ESNM, группа по ГП в Американском колледже гастроэнтерологии, Консорциум по клиническим исследованиям ГП NIDDK/NIH GrCRC [1–3, 6, 12]), все же авторами отмечен недостаток исследований, направленных на улучшение качества жизни пациентов с ГП, включая диетические вмешательства.

Проведен поиск и анализ публикаций на русском или английском языке в базах данных рецензируемой научной литературы РИНЦ, PubMed/MEDLINE, Google Scholar, CyberLeninka с 1990 до 2025 г. по ключевым словам: гастропарез, опорожнение желудка, диета, питание, энтеральное питание.

Цель обзора – представить характеристику пищевого рациона и дефицита питательных веществ у пациентов с ГП, дать обзор спектра рекомендаций по пероральному и энтеральному питанию при ГП, включая способы питания и манипуляции с консистенцией и составом пищи, для восстановления нутритивного и гидратационного статуса.

Скрининг и оценка питания

При выборе лечения пациентов с ГП рекомендуется комплексный подход, включающий первоначальный скрининг питания, оценку питания, рекомендации по питанию, коррекцию гидратации), электролитов и питательных веществ, облегчение симптомов ГП, улучшение ОЖ и лечение основной причины для предотвращения прогрессирования заболевания [12–15]. Скрининг питания проводится с помощью простых методов на амбулаторном приеме для выявления пациентов, нуждающихся в нутритивном вмешательстве, а оценка питания выполняется специалистом по питанию и включает комплексную оценку нутритивного и метаболического статуса пациента, а также разработку дальнейших планов нутритивной терапии [15, 16].

Диетологическое управление ГП

У некоторых пациентов с ГП улучшение наступает просто от диетических изменений [12, 17], а неправильная диета может усугубить симптомы ГП и привести к различным осложнениям [18]. Согласно мнению известного эксперта по исследованиям ГП Н.Р. Parkman, только 32 % пациентов с ГП получали консультации по питанию от квалифицированного диетолога и лишь 2 % пациентов следовали предложенной диете для минимизации желудочно-кишечного дискомфорта [18].

До сих пор отсутствуют крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие влияние диетических вме-

шательств на клинические исходы у пациентов с ГП, не опубликован отдельный консенсус по нутритивной поддержке при ГП. Тем не менее можно предложить ряд диетических рекомендаций, основанных на понимании физиологии ОЖ от продуктов и питательных веществ с различными физическими свойствами [3]. Диетологическое управление ГП основывается на рекомендациях экспертов, наблюдательных клинических исследованиях [18–27], клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации [11], консенсусах Консорциума по клиническим исследованиям ГП, Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американского колледжа гастроэнтерологии и Консенсуса Объединенного европейского гастроэнтерологического общества и ESNM по ГП [1, 2, 6, 12, 28].

Систематический обзор и метаанализ показал, что персонализированная диетическая помощь по сравнению с обычной диетической помощью на 49 % уменьшает время ОЖ, в 4,44 раза чаще снижает симптоматику диабетического ГП, а также снижает содержание глюкозы натощак, через 2 часа после еды и уровень гликированного гемоглобина [29].

Общие рекомендации по пероральному питанию пациентов с ГП

При необходимости нутритивной коррекции вместе с пациентом с ГП необходимо установить целевой вес [12]. Суточная потребность пациента в калориях (СК) может быть рассчитана путем умножения 25 ккал на массу его тела в килограммах [14] или по специальной формуле [18]: $СК = 662 - (9,53 \times \text{возраст [лет]}) + ФА \times (15,91 \times \text{вес [кг]} + 539,6 \times \text{рост [м]})$ для мужчин, $СК = 354 - (6,91 \times \text{возраст [лет]}) + ФА \times (9,36 \times \text{вес [кг]} + 726 \times \text{рост [м]})$ для женщин, где $ФА$ = коэффициент физической активности, у пациентов предполагается малоподвижный образ жизни ($ФА = 1$).

В большинстве исследований пациентам с ГП рекомендуются частые приемы пищи небольшими порциями от 4–5 до 6–8 раз в день [1–3, 6, 12–14, 18, 21, 25, 28]. Этот способ лечения ГП общепризнан, однако необходимо учитывать потенциальные осложнения, связанные с частыми приемами пищи, включая позднее время приема пищи, нарушения сна, неоптимальное качество питания, необоснованное увеличение веса и расстройства пищевого поведения, которые могут усугубить основное заболевание или связанные с ним симптомы [30]. Поэтому такие рекомендации целесообразно дополнять разъяснениями по объему, времени и частоте приема пищи [31]. Лица с ГП часто сокращают потребление пищи, пытаются

справиться с заболеванием, в среднем выполняя $1,4 \pm 1,0$ приема пищи в день [18]; у взрослых с ГП часто (до 77 % случаев [32]) встречаются симптомы расстройства пищевого поведения, связанного с избеганием или ограничением приема пищи (avoidant/restrictive food intake disorder, ARFID) [31, 32], на что рекомендуется обращать внимание [2].

Пациентам с ГП рекомендуется пить на протяжении всего приема пищи, но избегать употребления газированных напитков для ограничения вздутия желудка [3, 13, 33]. В отличие от твердой пищи, жидкая пища опорожняется просто под действием силы тяжести, поэтому лицам с ГП желательнее потреблять твердую пищу утром и переходить на полутвердую и жидкую пищу в течение дня [22, 33]. В часто цитируемом рандомизированном клиническом исследовании E.A. Olausson et al. [21] у пациентов с диабетическим ГП в случае диеты с мелкими частицами с низким содержанием жира, клетчатки и небольшими порциями 4–5 раз в день наблюдалось заметное улучшение практически всех симптомов.

Рекомендации по составу пищи у пациентов с ГП

У пациентов с ГП нами не обнаружены исследования эффектов наиболее популярных диет: FODMAP, на основе конфокальной лазерной эндомикроскопии, безглютеновой или средиземноморской диеты [34]. При приеме низкокалорийной пищи ОЖ происходит быстрее, чем при приеме высококалорийной [18], поэтому значительное число исследований посвящено анализу наличия жиров в рационе пациентов с ГП как наиболее калорийных макронутриентов [3, 13, 17, 21–23, 35]. Среди 64 % пациентов с ГП отмечен дефицит калорийности питания, определяемый как <60 % от расчетной СК [18, 36]. Недостаток витаминов и минералов в рационе выявлен у 30–86 % лиц с ГП: витаминов С (дефицит наблюдался в 49 % случаев), D (61 %), E (80 %), K (56 %), фолиевой кислоты (68 %), кальция (70 %), железа (69 %), магния (72 %) и калия (86 % пациентов) [18]. Низкий уровень витамина D у пациентов с симптомами ГП связан с тошнотой и рвотой, а также с нервно-мышечной дисфункцией желудка [37].

Пища, богатая жирами, особенно длинноцепочечными триглицеридами, запускает высвобождение холецистокинина, что не только снижает ОЖ, но и повышает чувствительность желудка к вздутию [38]. Поэтому пациентам с ГП рекомендуется диета с низким содержанием жиров [1–3, 18, 21, 22] – молочные продукты, нежирное мясо, птица, рыба, фрукты, овощи, зерновые, хлопья и макароны [39]. В отличие от длинноце-

почечных, среднецепочечные триглицериды не задерживают ОЖ из-за лучшей растворимости в воде и абсорбции в тонком кишечнике, быстрого усвоения и превращения в энергию, что приводит к снижению обратной связи между двенадцатиперстной кишкой и желудком [40]. Жиры в жидком виде достаточно хорошо переносятся пациентами с ГП [3, 18, 33]. Поскольку жир является значимым источником калорий, в которых пациенты с ГП часто нуждаются, следует разрешить использование 20–30 % суточной калорийности за счет жировых источников, если больные их переносят [13, 33].

Рекомендации по растворению фитобезоара

У пациентов с ГП нарушение двигательной функции приводит к накоплению неперевариваемой пищи и, в конечном итоге, к образованию фитобезоара (неперевариваемые пищевые конкреции) [13], поэтому рекомендуется избегать употребления в пищу апельсинов, яблок, ягод, кокосов, бобовых, инжира [33], хурмы, брюссельской капусты, кукурузы, кожуры картофеля, кожицы помидоров, квашеной капусты [13]. Для растворения желудочных фитобезоаров и облегчения их эндоскопической фрагментации используют до трех литров низкокалорийной колы из-за муколитического действия NaHCO_3 [41].

Рекомендации по содержанию пищевых волокон в пище

ОЖ твердой пищи ускоряется за счет удаления пищевых волокон, которые естественным образом присутствуют в пище, поэтому диетологи советуют пациентам потреблять продукты с низким содержанием клетчатки [2, 3, 12, 35, 39] – сливочное масло, маргарин, растительные масла, белый хлеб, белый рис, продукты, содержащие молоко, рыба, яйца и птица [39]. К продуктам с высоким содержанием клетчатки относятся бобовые, отруби, цельнозерновые злаки, орехи, семечки, абрикосы, финики, инжир, чернослив, изюм, ягоды, сухофрукты и др. [13].

Хотя пищевые волокна обычно противопоказаны пациентам с диабетическим ГП, общепризнан их эффект в минимизации гликемического индекса продуктов питания, гликемии натощак, гликированного гемоглобина и НОМА-IR [42]. Поэтому рекомендации по радикальному исключению клетчатки из рациона пациентов с ГП могут быть пересмотрены [36], тем более что предложены технологические решения для улучшения толерантности желудка к пищевым волокнам у лиц с ГП – частично гидролизованная гуаровая камедь и гуммиарабик, характеризую-

щиеся низкой вязкостью, способны регулировать уровень глюкозы в крови и смягчать гликемический индекс, при этом не вызывая значительные желудочно-кишечные симптомы у пациентов с диабетическим ГП [17, 26].

Характеристика отдельных продуктов при ГП

Пациенты с ГП лучше переносят имбирный эль, безглютеновые продукты, бульон, чай, сладкий картофель, белую рыбу, лосось, картофель, белый рис, фруктовое мороженое, яблочное пюре, хуже – жареную курицу, капусту, апельсины, колбасу, пиццу, перец, лук, томатный сок, салат, кофе, сальсу, брокколи, бекон, ростбиф [23]. Потребление белого риса сопровождается более быстрым ОЖ в отличие от продуктов из сорго и проса (кускус) [24] или коричневого риса [43]. У пациентов с диабетическим ГП паста из соевых зародышей, обогащенная изофлавонами, по сравнению с обычными макаронами значительно ускоряет ОЖ, не влияя на концентрацию глюкозы или инсулина [20].

Принимая во внимание, что у 39 % пациентов с ГП выявлен синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [44], продукты, содержащие клетчатку, могут усугублять симптомы (газообразование, спазмы и вздутие живота) в верхних отделах кишечника [13]. Хотя другие авторы не подтвердили связи замедленного ОЖ у пациентов с симптомами ГП с микробиологической диагностикой СИБР [45], все же при подозрении на СИБР необходим прием антибиотиков [33] и пробиотиков *Lactobacillus*, помимо улучшения кишечного микробного профиля и липидного обмена, это снижает массу тела, ожирение, артериальное давление, воспаление и инсулинорезистентность [46] и даже ускоряет ОЖ у здоровых людей в возрасте 41–60 лет [47].

Рекомендации по табакокурению и потреблению алкоголя пациентами с ГП

Пациентам с ГП рекомендуется избегать кофеина, алкоголя, табака и стрессов, а также использования жевательной резинки [13, 33]. Табакокурение может снизить ОЖ и, по мнению большинства авторов, должно быть исключено у пациентов с ГП [2, 12, 13, 48], хотя есть работы, в которых задержка ОЖ реже встречается у активных курильщиков [49]. Алкогольные напитки также вызывают значительное замедление ОЖ, причем чем больше доза и концентрация этанола, тем сильнее задержка ОЖ [48, 49].

Рекомендации по энтеральному питанию у пациентов с ГП

Нутритивная поддержка включает в себя энтеральное и парентеральное питание (дополнительное и полное) [16]. По определению Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), термин «энтеральное питание» используется для обозначения всех форм нутритивной поддержки, подразумевающих использование «диетических продуктов питания для специальных медицинских целей», независимо от способа применения, в том числе через зонд [15].

Около 30 % пациентов с ГП нуждаются в энтеральном питании [25], оно не только позволяет пациентам с ГП постоянно получать гидратацию и питание, но и обеспечивает легкий доступ для надежной доставки лекарств [13]. Критерии для назначения энтерального питания [13]: значительная потеря веса ($> 5\text{--}10\%$ от обычной массы тела) в течение 3–6 месяцев; неспособность достичь целевых показателей веса, установленных врачом; повторные госпитализации по поводу рефрактерного ГП, требующие внутривенной гидратации и/или введения лекарств; диабетический кетоацидоз, циклическая тошнота и рвота, даже при нормальном весе.

Зачастую, когда требуется энтеральное питание, используют доступ через тощую кишку (чрескожная эндоскопическая транстаstralная еюностомия [51]), поскольку это позволяет обойти пораженный участок ЖКТ, улучшая переносимость пищи [14] и снижая риск аспирационной пневмонии [16]. Исключительно энтеральное или парентеральное питание требуется редко, у 3,3 % пациентов [27] – в случае резкой потери веса или тяжелой рвоты [2, 28, 52] и при выраженных нарушениях моторики, затрагивающих еще и тонкий кишечник, как при хронической кишечной псевдообструкции [3]. В 10-летнем когортном исследовании показано, что прямая чрескожная эндоскопическая еюностомия характеризуется высоким уровнем технического успеха (90 %), относительно низким количеством периоперационных побочных эффектов (13 %) и улучшением долгосрочной нутритивной поддержки у большинства пациентов (90 %) [53]. Кормление посредством чрескожной еюностомии безопасно, позволяет больным набирать вес и может быть прекращено в среднем через 12–20 месяцев [27, 54, 55]; к осложнениям энтерального еюнального питания относятся инфекции, миграция, разложение и смещение

зонда [3, 12]. Энтеральное питание следует начинать через 24 ч после установки еюностомической трубки, медленно, со скоростью 25–50 мл/ч, используя питательные вещества, содержащие 1,0–1,5 ккал/мл, с последующим постепенным увеличением на 10–25 мл/ч каждые 4–12 часов до достижения желаемой суточной калорийности [3].

В любом случае, энтеральное питание является предпочтительным подходом по сравнению с полным парентеральным питанием, которого по возможности следует избегать, учитывая связанный с ним повышенный риск смертности, инфекций, проблемы с доступом, тромбоз [3, 14, 55]. При этом систематический обзор 15 исследований с участием 524 человек показал, что исключительно долгосрочное парентеральное питание является приемлемым вариантом в запущенных случаях с выживаемостью 68 % в течение 15 лет [55].

Рекомендации по сочетанию диеты и прокинетиков у пациентов с ГП

К сожалению, несмотря на консультации диетолога, у большинства пациентов симптомы ГП сохраняются, и им требуется медикаментозная терапия [56]. Диета с низким содержанием клетчатки и жиров, с частыми приемами пищи небольшими порциями в сочетании с прокинетической терапией улучшила симптомы у 58 % пациентов [25].

C.R. Parrish и J.G. Pastors приводят такие рекомендации по уменьшению желудочного рефлюкса при ГП [13]: ешьте небольшими порциями и чаще, ешьте медленнее (30-минутные приемы пищи); избегайте обильных блюд с высоким содержанием жира; избегайте приема пищи на бегу, а также поздних вечерних перекусов; избегайте кофеина, алкоголя, табака, стрессов и продуктов, которые снижают давление на пищеводный сфинктер: мяты, шоколада, жира и кофеина, а также жевательной резинки, которая увеличивает заглатывание воздуха; ешьте и пейте все продукты сидя, сидите после еды в течение 1 ч, не ложитесь сразу после еды; если у вас избыточный вес, снижайте массу тела; приподнимите изголовье кровати на 6–8 дюймов, чтобы предотвратить рефлюкс во время сна; избегайте тесной одежды, которая плотно облегает живот.

В работе A. Sadia [33] предложены еще несколько советов нутритивных вмешательств при диабетическом ГП: например, лечить избыточный бактериальный рост; проконсультироваться со стоматологом для улучшения гигиены полости рта [33]. Такие диетические рекомендации, вероятно, будут наиболее полезны для пациентов

с легкой степенью заболевания (1-й степени), но их также следует предлагать пациентам с более тяжелым ГП (2-й и 3-й степени) в качестве дополнения к другим видам терапии [3].

Заключение

ГП – это фенотипически разнообразный синдром с различной выраженностью симптомов, степенью задержки ОЖ и тяжестью течения заболевания. У пациентов с ГП большинство симптомов связано с приемом пищи, что приводит к более редкому и недостаточному ее потреблению. Точная оценка нутритивной ситуации крайне важна при первичном обследовании, поскольку недоедание способствует значительной заболеваемости и смертности пациентов с ГП. Обеспечение адекватной нутритивной поддержки, включая замещение дефицита питательных веществ, может уменьшить симптомы и улучшить общее качество жизни пациента с ГП; при недостаточной эффективности пероральной диетотерапии у пациентов с ГП разработаны методы энтерального и парентерального питания, сочетания с медикаментозной и нефармакологической терапией. Однако нутритивное лечение пациентов с ГП остается крайне сложной задачей, поскольку не существует доказательно обоснованных рекомендаций по нутритивной поддержке пациентов с ГП. Поэтому для определения оптимальной индивидуализированной нутритивной терапии пациентов с ГП с целью контроля симптомов и профилактики осложнений из-за дефицита питательных веществ необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований.

Список литературы / References

- Schol J., Huang I.H., Carbone F., Fernandez L.M.B., Gourcerol G., Ho V., Kohn G., Lacy B.E., Colombo A.L., Miwa H., Moshiree B., Nguyen L., O'Grady G., Siah K.T.H., Stanghellini V., Tack J. Rome Foundation and international neurogastroenterology and motility societies' consensus on idiopathic gastroparesis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2025;10(1):68–81. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00284-X
- Schol J., Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., Tack J. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol. J.* 2021;9(3):287–306. doi: 10.1002/ueg2.12060
- Abell T.L., Bernstein R.K., Cutts T., Farrugia G., Forster J., Hasler W.L., McCallum R.W., Olden K.W., Parkman H.P., Parrish C.R., Pasricha P.J., Prather C.M., Soffer E.E., Twillman R., Vinik A.I.

Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006;18(4):263–283. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00760.x

4. Vijayvargiya P., Jameie-Oskoeei S., Camilleri M., Chedid V., Erwin P.J., Murad M.H. Association between delayed gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019;68(5):804–813. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316405

5. Григорьева И.Н., Денисова Д.В., Беляевская Е.А., Рахимова К.О., Мустакимова Р.Р., Романова Т.И. Коморбидность ожирения и функциональной диспепсии в популяционной выборке в возрасте 35–54 лет г. Новосибирска. *Атеросклероз* 2025;(2):148–155. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-2-148-155

Grigor'eva I.N., Denisova D.V., Belyaevskaya E.A., Rakhimova K.O., Mustakimova R.R., Romanova T.I. Comorbidity of obesity and dyspepsia in residents of Novosibirsk aged 35–54 years. *Atherosclerosis = Atherosclerosis.* 2025;(2):148–155. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-148-155

6. Camilleri M., Kuo B., Nguyen L., Vaughn V.M., Petrey J., Greer K., Yadlapati R., Abell T.L. ACG clinical guideline: Gastroparesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2022;117(8):1197–1220. doi: 10.14309/ajg.0000000000001874

7. Григорьева И.Н., Тов Н.Л. Цифровые технологии в самостоятельном контроле глюкозы крови и их клиническая значимость. *Мед. сов.* 2025;(6):60–66. doi: 10.21518/ms2025-168

Grigor'eva I.N., Tov N.L. Digital technologies in self-monitoring of blood glucose and their clinical significance. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2025;(6):60–66. [In Russian] doi: 10.21518/ms2025-168

8. Cichosz S.L., Hejlesen O. Classification of gastroparesis from glycemic variability in type 1 diabetes: A proof-of-concept study. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2021;16(5):1190–1195. doi: 10.1177/19322968211015206

9. Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Szarka L.A., Mulvaney B., Talley N.J. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1225–1233. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.047

10. Ye Y., Yin Y., Huh S.Y., Almansa C., Bennett D., Camilleri M. Epidemiology, etiology, and treatment of gastroparesis: Real-world evidence from a large US national claims database. *Gastroenterology.* 2022;162(1):109–121.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.064

11. Шептулин А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2020): какие вопро-

сы остаются нерешенными? Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2022;(4):89–94. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-89-94

Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Rummyantseva D.E. European Society for Neurogastroenterology and motility consensus on gastroparesis: What issues remain unresolved? *Rossiiskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;(4):89–94. [In Russian] doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-89-94

12. Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(1):18–37. doi: 10.1038/ajg.2012.373

13. Parrish C.R., Pastors J.G. Nutritional management of gastroparesis in people with diabetes. *Diabetes Spectr.* 2007;20(4):231–234. doi: 10.2337/diaspect.20.4.231

14. Bharadwaj S., Meka K., Tandon P., Rathur A., Rivas J.M., Vallabh H., Jevonn A., Guirguis J., Sunesara I., Nischnick A., Ukleja A. Management of gastroparesis-associated malnutrition. *J. Dig. Dis.* 2016;17(5):285–294. doi: 10.1111/1751-2980.12344

15. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., Ballmer P., Biolo G., Bischoff S.C., Compher C., Correia I., Higashiguchi T., Holst M., Jensen G.L., Malone A., Muscaritoli M., Nyulasi I., Pirlich M., Rothenberg E., Schindler K., Schneider S.M., de van der Schueren M.A., Sieber C., Valentini L., Yu J.C., van Gossum A., Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017;36(1):49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004

16. Mao Y., Wu J., Liu G., Yu Y., Chen B., Liu J., Wang J., Yu P., Zhang C., Wu J. Chinese expert consensus on prevention and intervention for the elderly with malnutrition (2022). *Aging Med. (Milton)*. 2022;5(3):191–203. doi: 10.1002/agm2.12226

17. Kasem F., Franz A., Omer E. Gastroparesis and its nutritional implications. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2025;27(1):24. doi: 10.1007/s11894-025-00974-8

18. Parkman H.P., Yates K.P., Hasler W.L., Nguyen L., Pasricha P.J., Snape W.J., Farrugia G., Calles J., Koch K.L., Abell T.L., McCallum R.W., Petito D., Parrish C.R., Duffy F., Lee L., Unalp-Arida A., Tonascia J., Hamilton F. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;141(2):486–498. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.045

19. Ladas S.D., Triantafyllou K., Tzathas C., Tasios P., Rokkas T., Raptis S.A. Gastric phytobezoars may be treated by nasogastric Coca-Cola lavage. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002;14(7):801–803. doi: 10.1097/00042737-200207000-00017

20. Setchell K.D., Nardi E., Battezzati P.M., Ascutti S., Castellani D., Perriello G., Clerici C. Novel soy germ pasta enriched in isoflavones ameliorates

gastroparesis in type 2 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3495–3497. doi: 10.2337/dc12-1615

21. Olausson E.A., Störsrud S., Grundin H., Isaksson M., Attvall S., Simrén M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterology*. 2014;109(3):375–385. doi: 10.1038/ajg.2013.453

22. Homko C.J., Duffy F., Friedenberg F.K., Boden G., Parkman H.P. Effect of dietary fat and food consistency on gastroparesis symptoms in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015;27(4):501–508. doi: 10.1111/nmo.12519

23. Wytiaz V., Homko C., Duffy F., Schey R., Parkman H.P. Foods provoking and alleviating symptoms in gastroparesis: patient experiences. *Dig. Dis. Sci.* 2015;60(4):1052–1058. doi: 10.1007/s10620-015-3651-7

24. Cisse F., Erickson D.P., Hayes A.M.R., Opekun A.R., Nichols B.L., Hamaker B.R. Traditional malian solid foods made from sorghum and millet have markedly slower gastric emptying than rice, potato, or pasta. *Nutrients*. 2018;10(2):124. doi: 10.3390/nu10020124

25. Strijbos D., Keszthelyi D., Smeets F.G.M., Krummel J., Gilissen L.P.L., de Ridder R., Conchillo J.M., Masclee A.A.M. Therapeutic strategies in gastroparesis: Results of stepwise approach with diet and prokinetics, Gastric Rest, and PEG-J: A retrospective analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2019;31(6):e13588. doi: 10.1111/nmo.13588

26. Suresh H., Zhou J., Ho V. The short-term effects and tolerability of low-viscosity soluble fibre on gastroparesis patients: A pilot clinical intervention study. *Nutrients*. 2021;13(12):4298. doi: 10.3390/nu13124298

27. Parkman H.P., Blackford A.L., Murray H.B., Yates K.P., Grover M., Malik Z., Schey R., Bulat R.S., Koch K.L., Sarosiek I., Kuo B., Shulman R.J., Chumipitazi B.P., Farrugia G., Miriel L., Tonascia J., Hamilton F., Pasricha P.J., McCallum R.W., Abell T.L. Characteristics and outcomes of patients with gastroparesis using enteral and/or exclusive parenteral nutrition. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2023;47(4):541–549. doi: 10.1002/jpen.2493

28. Hasler W.L., Lee A.A., Moshiree B., Surjanhata B.C., Rao S., Parkman H.P., Nguyen L.A., Sarosiek I., Wo J.M., Schulman M.I., McCallum R.W., Kuo B. Benefits of Prokinetics, Gastroparesis Diet, or Neuromodulators Alone or in Combination for Symptoms of Gastroparesis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2024;22(4):867–877.e12. doi:10.1016/j.cgh.2023.10.014

29. Malagelada C., Keller J., Sifrim D., Serra J., Tack J., Mulak A., Stengel A., Aguilar A., Drewes A.M., Josefsson A., Bonaz B., Dumitrascu D., Keszthelyi D., Barba E., Carbone F., Zerbib F., Marchegiani G., Hauser G., Gourcerol G., Tornblom H., Hammer H., Aziz I.,

- Matic J.R., Mendive J., Nikaki K., Wauters L., Alcalá-González L.G., Waluga M., Jinga M., Corsetti M., Rommel N., Shidrawi R., De Giorgio R., Kadirkamanathan S., Surdea-Blaga T. European Guideline on Chronic Nausea and Vomiting-A UEG and ESNM consensus for clinical management. *United European Gastroenterol J.* 2025;13(3):427–471. doi: 10.1002/ueg2.12711
30. Lin D., Wang H., Ou Y., Li L., Zhang Q., Yan J., Peng D., Peng S. The role of diet in diabetes gastroparesis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1379398. doi: 10.3389/fendo.2024.1379398
31. Dashti H.S., Mogensen K.M. Recommending small, frequent meals in the clinical care of adults: a review of the evidence and important considerations. *Nutr. Clin. Pract.* 2017;32(3):365–377. doi: 10.1177/0884533616662995
32. Burton Murray H., Jehangir A., Silvernale C.J., Kuo B., Parkman H.P. Avoidant/restrictive food intake disorder symptoms are frequent in patients presenting for symptoms of gastroparesis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2020;32(12):e13931. doi: 10.1111/nmo.13931
33. Hollis E., Murray H.B., Parkman H.P. Relationships among symptoms of gastroparesis to those of avoidant/restrictive food intake disorder in patients with gastroparesis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2024;36(2):e14725. doi: 10.1111/nmo.14725
34. Sadia A. Nutritional therapy for diabetic gastroparesis: a clinical review. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2012;5:329–335. doi: 10.2147/DMSO.S31962
35. Tack J., Tornblom H., Tan V., Carbone F. Evidence-based and emerging dietary approaches to upper disorders of gut-brain interaction. *Am. J. Gastroenterol.* 2022;117(6):965–972. doi: 10.14309/ajg.0000000000001780
36. Wierzbicka A., Ukleja A. Nutritional aspects in patients with gastroparesis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2024;40(6):457–463. doi: 10.1097/MOG.0000000000001050
37. Aguilar A., Malagelada C., Serra J. Nutritional challenges in patients with gastroparesis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2022;25(5):360–363. doi: 10.1097/MCO.0000000000000856
38. Koch K.L., Parkman H.P., Yates K.P., van Natta M.L., Grover M., Farrugia G., Abell T.L., McCallum R.W., Sarosiek I., Kuo B., Shulman R.J., Miriel L., Tonascia J., Pasricha P.J. Low vitamin D levels in patients with symptoms of gastroparesis: Relationships with nausea and vomiting, gastric emptying and gastric myoelectrical activity. *Dig. Dis. Sci.* 2024;69(8):2904–2915. doi: 10.1007/s10620-024-08520-8
39. Pilichiewicz A.N., Feltrin K.L., Horowitz M., Holtmann G., Wishart J.M., Jones K.L., Talley N.J., Feinle-Bisset C. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103(10):2613–2623. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02041.x
40. Young C.F., Moussa M., Shubrook J.H. Diabetic gastroparesis: A review. *Diabetes Spectr.* 2020;33(3):290–297. doi: 10.2337/ds19-0062
41. Beckers E.J., Jeukendrup A.E., Brouns F., Wagenmakers A.J., Saris W.H. Gastric emptying of carbohydrate – medium chain triglyceride suspensions at rest. *Int. J. Sports Med.* 1992;13(8):581–584. doi: 10.1055/s-2007-1024569
42. Lee B.J., Park J.J., Chun H.J., Kim J.H., Yeon J.E., Jeon Y.T., Kim J.S., Byun K.S., Lee S.W., Choi J.H., Kim C.D., Ryu H.S., Bak Y.T. How good is cola for dissolution of gastric phytobezoars? *World J. Gastroenterol.* 2009;15(18):2265–2269. doi: 10.3748/wjg.15.2265
43. Ying T., Zheng J., Kan J., Li W., Xue K., Du J., Liu Y., He G. Effects of whole grains on glycemic control: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Nutr. J.* 2024;23(1):47. doi: 10.1186/s12937-024-00952-2
44. Bornhorst G.M., Chang L.Q., Rutherford S.M., Moughan P.J., Singh R.P. Gastric emptying rate and chyme characteristics for cooked brown and white rice meals in vivo. *J. Sci. Food Agric.* 2013;93(12):2900–2908. doi: 10.1002/jsfa.6160
45. George N.S., Sankineni A., Parkman H.P. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis. *Dig. Dis. Sci.* 2014;59(3):645–652. doi: 10.1007/s10620-012-2426-7
46. Calderon G., Siwec R.M., Bohm M.E., Nowak T.V., Wo J.M., Gupta A., Xu H., Shin A. Delayed gastric emptying is not associated with a microbiological diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Dig. Dis. Sci.* 2021;66(1):160–166. doi: 10.1007/s10620-020-06153-1
47. Григорьева И.Н., Тов Н.Л., Непомнящих Д.Л. Гиперлипидемия и микробиота кишечника: роль пребиотиков, пробиотиков, статинов и фибратов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;(3):6–16. doi: 10.18699/SSMJ20250301
- Grigor'eva I.N., Tov N.L., Nepomnyashchikh D.L. Hyperlipidemia and gut microbiota: the role of prebiotics, probiotics, statins and fibrates. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;(3):6–16. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250301
48. Wang Y.F., Huang H.Y., Chiu Y.W., Cha W.H., Chuang T.L., Lu Y.C., Lin M.Y. Evaluation of multi-strain Lactobacillus capsule on gastric emptying function by Tc-99m scintigraphy in a crossover placebo-controlled clinical trial. *J. Food Drug Anal.* 2012;20(3):653–660. doi: 10.6227/jfda.2012200312
49. Parkman H.P., Fass R., Foxx-Orenstein A.E. Treatment of patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*. 2010;6(6):1–16.

50. Enderes J., Teschke J., von Websky M., Maneckeller S., Kalff J.C., Glowka T.R. Active smokers show ameliorated delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy. *BMC Surg.* 2021;21(1):316. doi: 10.1186/s12893-021-01311-2
51. Kasicka-Jonderko A., Jonderko K., Bożek M., Kamińska M., Mgłosiek P. Potent inhibitory effect of alcoholic beverages upon gastrointestinal passage of food and gallbladder emptying. *J. Gastroenterol.* 2013;48(12):1311–1323. doi: 10.1007/s00535-013-0752-y
52. Fugazza A., Capogreco A., Cappello A., Nicoletti R., Da Rio L., Galtieri P.A., Maselli R., Carrara S., Pellegatta G., Spadaccini M., Vespa E., Colombo M., Khalaf K., Repici A., Anderloni A. Percutaneous endoscopic gastrostomy and jejunostomy: Indications and techniques. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2022;14(5):250–266. doi: 10.4253/wjge.v14.i5.250
53. Parkman H.P., Hallinan E.K., Hasler W.L., Farugia G., Koch K.L., Calles J., Snape W.J., Abell T.L., Sarosiek I., McCallum R.W., Nguyen L., Pasricha P.J., Clarke J., Miriel L., Lee L., Tonascia J., Hamilton F. Nausea and vomiting in gastroparesis: similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016;28(12):1902–1914. doi: 10.1111/nmo.12893
54. Lim A.H., Schoeman M.N., Nguyen N.Q. Long-term outcomes of direct percutaneous endoscopic jejunostomy: a 10-year cohort. *Endosc. Int. Open.* 2015;3(6):E610–E614. doi: 10.1055/s-0034-1392806
55. Zheng T., Camilleri M. Management of Gastroparesis. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*. 2021;17(11):515–525.
56. Lehmann S., Ferrie S., Carey S. Nutrition management in patients with chronic gastrointestinal motility disorders: A systematic literature review. *Nutr. Clin. Pract.* 2020;35:219–230. doi: 10.1002/ncp.10273
57. Mekaroonkamol P., Tiankanon K., Rerknimitr R. A new paradigm shift in gastroparesis management. *Gut Liver.* 2022;16(6):825–839. doi: 10.5009/gnl210309

Сведения об авторах:

Григорьева Ирина Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru
Тов Никита Львович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com
Непомнящих Давид Львович, д.м.н., проф., e-mail: dln_nco@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru
Nikita L. Tov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com
David L. Nepomnyashchikh, doctor of medical sciences, professor, e-mail: dln_nco@mail.ru

Поступила в редакцию 23.10.2025
Принята к публикации 22.07.2026

Received 23.10.2025
Accepted 22.07.2026

Методы моделирования инфицированных ран: *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*

Р.В. Ищенко¹, О.С. Антонюк¹, Д.А. Филимонов¹, К.О. Голубицкий¹,
М.А. Белоцерковская¹, Д.В. Дорошилов¹, Н.В. Тикунова²

¹ Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Минздрава России
283045, г. Донецк, Ленинский пр., 47

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Резюме

Инфицированные раны представляют собой серьезную медицинскую проблему, требующую комплексного подхода к диагностике, лечению и профилактике. Для изучения патофизиологии раневых инфекций, а также для разработки и тестирования новых терапевтических стратегий необходимы адекватные и современные модельные системы. В данном обзоре проведен всесторонний анализ актуальных моделей, направленных на воссоздание процессов заживления инфицированных кожных ран. Поиск источников проводился в базе PubMed по ключевым словам «infected wound», «model», «*in vivo*», «*in vitro*», «*ex vivo*», с исключением слов «burn», «diabetic». Глубина поиска составила 22 года – с 2003 по 2025 г. Выполнено сравнительное исследование моделей *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, включая их методологические особенности, преимущества, недостатки и трансляционную эффективность. Особое внимание уделено анализу каждой модели в контексте воспроизведения патофизиологических процессов, происходящих в инфицированных ранах. Итогом работы является сравнительная характеристика моделей, позволяющая оценить их экономическую целесообразность, сроки выполнения, трудозатраты, сложность реализации и воспроизводимость. Для достижения более релевантных и точных результатов перспективна интеграция данных, полученных в различных модельных системах.

Ключевые слова: инфицированная рана, животные модели, биопленка, раневая повязка, модель раневой инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 25-64-00030.

Автор для переписки. Белоцерковская М.А., e-mail: margarita-amb@mail.ru

Для цитирования. Ищенко Р.В., Антонюк О.С., Филимонов Д.А., Голубицкий К.О., Белоцерковская М.А., Дорошилов Д.В., Тикунова Н.В. Методы моделирования инфицированных ран: *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*. Сиб. науч. мед. ж. 2026;46(5):27–36. doi: 10.18699/SSMJ20260503

Methods of infected wounds' modeling: *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*

R.V. Ishchenko¹, O.S. Antonyuk¹, D.A. Filimonov¹, K.O. Golubitsky¹,
M.A. Belotserkovskaya¹, D.V. Doroshilov¹, N.V. Tikunova²

¹ V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery of Minzdrav of Russia
283045, Donetsk, Leninsky ave., 47

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 8

Abstract

Infected wounds are a severe medical problem that requires a comprehensive approach to diagnosis, treatment, and prevention. Adequate and modern model systems are needed for a study of the pathophysiology of wound infections, as well as for the development and testing of new therapeutic strategies. This review provides a comprehensive analysis of current models aimed at recreating the healing processes of infected skin wounds. The search for sources was conducted

in the PubMed database using the keywords «infected wound», «model», «*in vivo*», «*in vitro*», and «*ex vivo*», excluding the words «burn» and «diabetic.» The search depth was 22 years: from 2003 to 2025. A comparative study of *in vitro*, *ex vivo*, and *in vivo* models has been conducted, including their methodological features, advantages, disadvantages, and translational effectiveness. Particular attention is paid to the analysis of each model in the context of reproducing the pathophysiological processes occurring in infected wounds. The result of the work is a comparative characteristic of the models, which makes it possible to assess their economic feasibility, deadlines, labor costs, complexity of implementation and reproducibility. To achieve more relevant and accurate results, the integration of data obtained in various model systems is promising.

Key words: infected wound, animal models, biofilm, wound dressing, wound infection model.

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

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 25-64-00030.

Correspondence author. Belotserkovskaya M.A., e-mail: margarita-amb@mail.ru

Citation. Ishchenko R.V., Antonyuk O.S., Filimonov D.A., Golubitsky K.O., Belotserkovskaya M.A., Doroshilov D.V., Tikunova N.V. Methods of infected wounds' modeling: *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):27–36. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260503

Введение

Раневые инфекции остаются постоянной проблемой современного здравоохранения, от которой ежегодно страдают миллионы людей во всем мире [1, 2]. Заживление ран – это сложный и динамический физиологический процесс, его скорость зависит от многих факторов, причем бактериальные инфекции могут значительно уменьшить успешность лечения [3]. Ситуация осложняется распространением множественной лекарственной устойчивости среди патогенных микроорганизмов, а также их способностью формировать биопленки, что усложняет элиминацию даже чувствительных к лекарствам патогенов [4]. Для изучения биологии и патофизиологии раневых инфекций, поиска и тестирования новых методов их лечения необходимы адекватные модельные системы [5]. На сегодняшний день разработано большое количество моделей, призванных воссоздать процессы заживления кожной раны, однако они не лишены определенных недостатков [6]. В литературе уже представлены обзоры, посвященные методам нанесения экспериментальных ран [6, 7], выбору животных для экспериментальных исследований [7], методам моделирования биопленки [3]. Данная статья посвящена сравнению различных подходов к моделированию инфицированных ран: *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*.

Цель исследования – на основании анализа современной научной литературы оценить достоинства и недостатки основных подходов к моделированию инфицированных ран.

Материал и методы

Поиск источников проводился в базе PubMed по ключевым словам «infected wound», «model», «*in vivo*», «*in vitro*», «*ex vivo*», с исключением слов «burn», «diabetic». Глубина поиска – с 2003 по 2025 г. Найдено 223 статьи, из которых для дальнейшего анализа отобрано 43 работы, отличающиеся по способу моделирования инфицированной раны. Из них методики *in vitro* описаны в 19 статьях, *in vivo* – 14, *ex vivo* – 19.

Моделирование *in vitro*

Использование моделей *in vitro* позволяет достичь лучшего понимания клеточных и молекулярных механизмов заживления раны и является предпосылкой для последующих экспериментов с использованием моделей с более высоким уровнем точности [7]. *In vitro* изучаются такие процессы заживления раны, как миграция, пролиферация, синтез белков, контракция раны, межклеточные взаимодействия [8]. *In vitro* невозможно моделировать динамическое влияние иммунной системы или микробиологические условия в раневом ложе. Вместе с тем эксперименты *in vitro* более масштабируемы, менее дороги и не несут этической нагрузки.

Традиционно в исследованиях, посвященных поиску новых средств для заживления инфицированных ран, антибактериальную активность *in vitro* изучают отдельно от оценки миграции клеток методом зоны ингибирования, посевом на плотные среды, окрашиванием Live/Dead, сканированием электронным микроскопом и т.д. [9]. Эти методы не отражают воспалительный иммунный ответ [1].

Полезный метод исследования заживления ран, позволяющий оценить миграцию клеток, – анализ «скретч-тест». В сплошном клеточном слое создается царапина путем механического удаления клеток с помощью инструмента с острыми краями. Традиционно применяется стерильный пластиковый наконечник пипетки [10]. Затем за клетками на краях раны наблюдают, пока они не заполняют царапину [10, 11]. Создаваемые таким образом царапины отличаются по ширине и расположению, что снижает воспроизводимость анализа. Тем не менее метод широко используется за счет его низкой стоимости и доступных расходных материалов [11]. Модификации метода – создание трехмерной среды на основе гидрогеля, заполненного клетками NaCaT [10]; создание автоматизированных устройств для стабильного и воспроизводимого нанесения царапин [11]. Еще одна модель создания открытой раневой области – метод исключения клеток из роста в определенной области путем размещения силиконовой вставки [12]. Однако в данном случае клетки в области раны не повреждаются, как при скретч-тесте [8].

Для моделирования инфицированной раны *in vitro* иногда используют способность *Staphylococcus aureus* колонизировать кератиноциты кожи человека, в частности, клетки NaCaT [13]. *S. aureus* – грамположительный стафилококк, который может и существовать как часть нормальной бактериальной флоры кожи, и представлять значительный риск для здоровья, когда целостность кожного покрова нарушена [14]. Инфицирование NaCaT производят путем замены питательной среды в лунке с клетками NaCaT суспензией *S. aureus*. Создание зоны, свободной от клеток, в монослое клеток NaCaT осуществляют как описано выше: с помощью силиконовых вставок [12] или скретч-тестом [15].

Бактерии могут присутствовать в ранах в составе биопленок, в которых они заключены в самосекретируемую матрицу внеклеточного полимерного вещества [16]. Биопленка обнаруживается примерно в 78 % хронических ран [17]. В такой форме бактерии приобретают устойчивость к противомикробным препаратам и иммунному ответу хозяина [17]. Разработаны различные *in vitro* модели биопленки, обеспечивающие быстроту и легкость скрининга [18]. Обычные методы *in vitro* для анализа развития биопленки предполагают ее образование на твердых поверхностях, обычно пластиковых или стеклянных. Эти модели быстры и просты для воспроизведения, используются для первичной оценки характеристик биопленки, но не обеспечивают адекватного представления взаимодействия биопленки с

метаболически активной биологической тканью [19]. Модель биопленки *in vitro* должна учитывать рост на полутвердой поверхности с питательными веществами, поставляемыми в нижней части, кислородом в верхней части и скоростью потока, которая имитирует выработку раневого экссудата [2]. Разработка новых моделей идет в направлении поиска субстратов, более близких по структуре к строению раны [17] и создания потока, имитирующего раневой экссудат [2].

Например, E.A. Slade et al. предлагают модель с трехмерной матрицей из коллагенового геля I типа и непрерывной перфузией разработанной имитационной раневой жидкости [17]. В модели хронической раневой биопленки последние выращивают в среде на основе рубленого мяса (бульон Болтона) с 50 % гепаринизированной бычьей плазмы и 5 % замороженных и оттаявших эритроцитов лошади. Такая среда предоставляет основные факторы хозяина (например, поврежденную ткань, эритроциты и плазму), обнаруженные в типичном раневом ложе [3].

В работах [1, 20, 21] используется реконструированная модель человеческой кожи. Она имитирует дерму и эпидермис человеческой кожи и состоит из нормальных человеческих эпидермальных кератиноцитов и нормальных человеческих дермальных фибробластов, однако другие особенности кожи, такие как иммунные клетки и волосяные фолликулы, отсутствуют [19]. Эта ткань метаболически и митотически активна и может обеспечить точное представление о том, как различные дерматологические аспекты влияют на рост биопленки. Такую ткань можно инфицировать изучаемым патогеном и использовать для определения микробной нагрузки без лечения и на фоне лечения, для изучения образования биопленки, продукции воспалительных веществ, морфологии ткани и биосовместимости разрабатываемых материалов [1].

Моделирование *in vivo*

Моделирование раны *in vivo* наиболее распространено [7]; разработаны модели с использованием мышей, кроликов, крыс, морских свинок и свиней, которые являются ценными инструментами для изучения механизмов раневой инфекции в целом [5]. Животные модели передают сложность взаимодействия между иммунной системой хозяина, неоднородными тканями, компонентами раневого слоя и бактериями. Только в условиях *in vivo* можно изучить взаимодействие раневой инфекции с воспалительным каскадом организма хозяина. Однако интерпретация результатов сопряжена с трудностями в нанесении мазей, гелей и в перевязке ран, а также с высоким риском кон-

таминации раневой поверхности экскрементами, что может способствовать развитию инфекционного процесса [22]. В то время как в клинической практике пациенты с инфицированными ранами имеют уникальные генетические особенности и подвергаются влиянию возможных сопутствующих заболеваний и разнообразных факторов среды, в модели *in vivo* обычно используют молодых здоровых животных в чистой однородной среде [7].

Преимущества использования мелких грызунов для моделирования ран – простота в обращении, доступность, более низкие затраты. Наличие грызунов с нокаутом определенных генов обеспечивает разнообразные генетические варианты для проверки исследовательских гипотез. Однако для грызунов характерна эластичность кожи и отсутствие прочного сцепления с нижележащими структурами. Кожа мышей и крыс имеет тонкий слой скелетных мышц (*ranniculus carnosus*), отсутствующий у людей [23]. Благодаря ему заживление раны у грызунов происходит в основном за счет сокращения, а у человека – за счет реэпителизации и грануляции [23, 24]. Также у грызунов есть особенности в протекании воспалительной реакции и в работе иммунной системы [7]. Так, в коже человека продуцируются антимикробные пептиды дефензины, оказывающие значительное влияние на жизнеспособность бактерий [19]. У грызунов дефензины не образуются [23].

В отличие от грызунов, модель заживления ран у свиней имеет ряд преимуществ, связанных с анатомическим, биохимическим, физиологическим и функциональным сходством кожи свиньи с кожей человека [2]. Эпидермис и дерма свиньи соответствуют по толщине человеческим, кожа свиньи прочно прикреплена к нижележащим структурам. Имеется сходство в распределении кровеносных сосудов, составе эпидермальных ферментов, липидной пленки поверхности кожи и т.д. [23]. Сложность использования свиней в моделях *in vivo* связана с размером животных, сложностью в обращении и содержании, требованиями к операции и анестезии, длительностью эксперимента, высокими расходами [2, 7]. Свиньи имеют, как правило, большую заболеваемость по сравнению с мелкими животными и более склонны к развитию сепсиса [23].

Исследование на людях, безусловно, является наиболее точным методом изучения раневых инфекций. Однако этические соображения полностью исключают ряд экспериментов, а количество добровольцев с идентичными состояниями ран всегда будет ограничено [5]. Существует ряд моделей ран, которые могут быть применены к человеку-добровольцу, но они заключаются в ча-

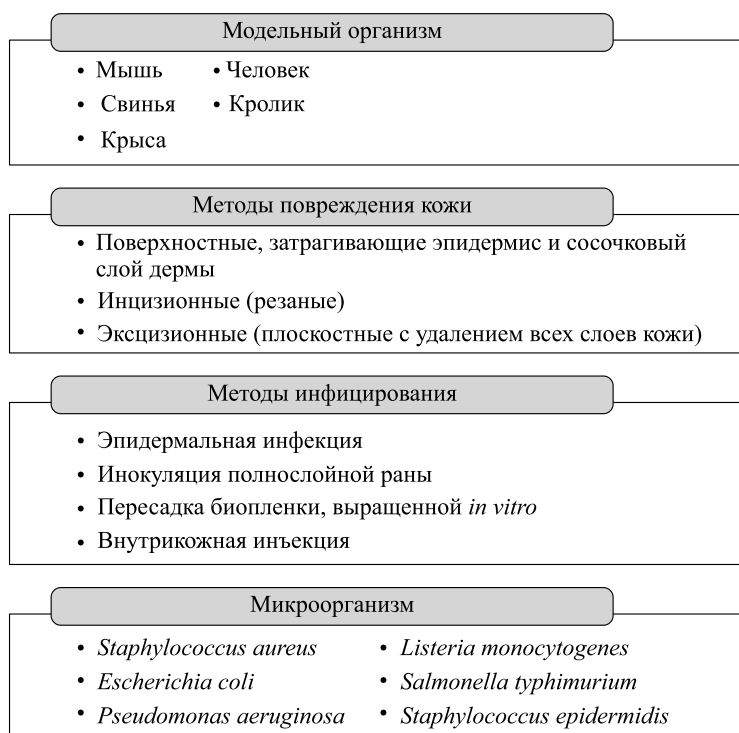
стичном повреждении, ограниченном эпидермисом [6]. И, конечно, в таких моделях не производят инфицирования раны.

Помимо субъекта эксперимента, модели кожных ран *in vivo* отличаются большим разнообразием по методам повреждения кожи, инфицирования, локализации раны и т.д. (рисунок). За последние годы представлено несколько моделей раневой биопленки *in vivo* [16]. В частности, биопленки выращивают непосредственно на ране, засеивая ее бактериями [25], или на агаровых пластинках в течение нескольких суток, после чего переносят на рану [26]. Второй подход потенциально хорошо воспроизводим, но не отражает естественных процессов развития биопленки в ране [16].

Моделирование *ex vivo*

Как показало исследование L.K.S. Parnell et al. [7], за период с 1993 по 2017 г. моделирование раны *ex vivo* в научных работах использовалось менее чем в 3 % случаев. Опубликованных после 2017 г. данных в литературе не обнаружили, однако в работах последних лет указывается, что методы *ex vivo* имеют решающее значение для изучения клинических и биомеханических аспектов заживления повреждений кожи [27]. Модели *ex vivo* могут быть «золотой серединой» между моделями *in vitro* и *in vivo*, сочетая более реалистичную матрицу с жестко контролируемой средой [28]. В этих моделях ткани или органы извлекаются из животных или людей и культивируются в условиях *in vitro*, сохраняя трехмерную структуру [18]. В моделях *ex vivo* возможно моделировать дополнительное влияние активных реакций иммунных клеток, однако в них отсутствует сосудистая система, что ограничивает адаптивные иммунные механизмы [19]. Кожа *ex vivo* также ограничена в оценке таких биологических процессов, как ангиогенез или ремоделирование рубцов [13].

В моделях *ex vivo* чаще всего используют свиную и человеческую кожу. Источником последней становятся косметические операции, в частности, липосакции и абдоминопластики, при которых здоровая кожа выбрасывается вместе с жиром [29]. Гистологическое исследование таких образцов показывает сохранение полностью неповрежденной морфологии кожи. Хотя кожа человека является лучшим вариантом, особенно для исследований, связанных с раневой инфекцией [30], ее использование связано с проблемами с поставками и затратами. Хорошей альтернативой считается свиная кожа – ее легко получить, использование не связано с этическими вопросами [2, 28], однако проблемой является



Подходы к моделированию инфицированных ран in vivo
Approaches to in vivo modeling of infected wounds

обеспечение стерильности. Стерилизация должна удалить загрязнения, но не повредить структуру кожи. В исследовании [18] ни протирание кожи 70%-м раствором этанола, ни промывание сверхчистой водой, ни УФ-обработка, ни γ -облучение дозой 25 кГц не обеспечили полное удаление инфекционных агентов.

Большинство моделей *ex vivo* требует использования свежей ткани, однако в работе [22] для моделирования ожоговых ран предлагалось применять замороженные ткани. Помещение кусочков кожи в проточные камеры, подключенные к насосу, который подает искусственную раневую жидкость, позволяет имитировать системное применение исследуемых препаратов путем добавления их в питательную среду [2]. Разработаны *ex vivo* модели кожных ран для изучения бактериальных биопленок [31, 32]. В частности, можно выращивать биопленку отдельно на агаре, а затем переносить на рану, созданную на свиной коже [32], или прививать бактериальную культуру на готовую рану [33]. Как видно из табл. 1, *ex vivo* модели инфицированных ран отличаются методами нанесения ран, методами инфицирования и длительностью наблюдения. Для моделирования раневой инфекции используют два наиболее клинически значимых штамма: *P. aeruginosa* и *S. aureus* [33].

Проблема прямого сравнения различных исследований

Один из главных критериев ценности экспериментальной модели – ее трансляционная эффективность. К сожалению, есть данные о том, что только 53 % результатов исследований, использующих модели заживления ран на мелких животных, соответствуют результатам исследования на людях. Модели *in vitro* показывают 57 % соответствия, а модели с использованием свиней – 78 %. Очень важно при выборе модели понимать ее ограничения и учитывать их при интерпретации результатов [7].

Сравнения между ранами кожи человека *ex vivo* и острыми ранами человека *in vivo* [36], а также с экспериментальными ранами в мышинной модели *in vivo* [37] подтвердили актуальность использования ран человека *ex vivo* для анализа экспрессии РНК и белка. В работе [19] изучалось развитие бактериальных биопленок в моделях *in vitro* (модель кожи EpidermFTTM) и *ex vivo* (ткань кожи человека); структурное развитие биопленок, динамика экспрессии генов цитокинов модели демонстрировали схожие закономерности. Данные, полученные из моделей *ex vivo*, имели большую вариабельность показателей, что ограничивало воспроизводимость. Однако, по мнению авторов, вследствие выраженной биологической

Таблица 1. Примеры моделирования инфицированных ран ex vivo

Table 1. Examples of infected wound ex vivo models

Формирование раны	Инфицирование раны	Длительность наблюдения	Ссылка
Человеческая кожа			
Удаление эпидермиса шаровым фрезерным резцом	Внутрикожное введение <i>P. aeruginosa</i>	20 ч	[5]
Эпидермис царапали ножом-перфоратором диаметром 3 мм	Введение раствора <i>P. aeruginosa</i> или <i>S. aureus</i>	7 дней	[4]
Пункционная биопсия	Добавление раневой жидкости с <i>P. aeruginosa</i>	16 ч	[34]
Свиная кожа			
Электрическим паяльником получали ожоговые раны	Поверхностное нанесение <i>S. aureus</i> или <i>P. aeruginosa</i>	4 ч	[22]
Удаление эпидермиса пункционной биопсией	Нанесение культуры <i>P. aeruginosa</i>	4 ч	[35]
С помощью 2-миллиметрового дерматомата	Нанесение культуры <i>S. aureus</i>	5 дней	[2]
Массив штифтов создавал сетку из 24 ожоговых ран	Нанесение культуры <i>S. aureus</i>	48 ч	[33]
Путем полного удаления эпидермиса	Обработка биопленкой <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. aureus</i>	24 ч	[32]

сложности моделей инфицированных ран ex vivo, результаты, полученные в таких экспериментах, обладают более высокой прогностической способностью для перевода в клинические условия.

In vivo и *in vitro* исследования антибактериальной активности исследуемых препаратов часто демонстрируют схожие результаты [38–41], хотя возможны и расхождения. Так, в работе L.A. Al-Maddboly et al. результаты исследований *in vitro* показали ингибирующую активность живых пробиотических клеток против *S. aureus*, не подтвердившуюся на животных моделях *in vivo*. Авторы объясняют это связыванием пробиотиков с кератиноцитами в модели *in vivo*, которое предотвратило их коагрегацию с *S. aureus* и снизило эффективность антимикробных выделений пробиотиков в области раны [42].

Сравнительная характеристика подходов к моделированию инфицированных ран приведена в табл. 2. Общей проблемой всех подходов является сложность моделирования полимикробной инфекции, обусловленная техническими труд-

ностями совместного культивирования видов бактерий, существенно различающихся по требованиям к условиям среды. В экспериментах чаще используется мономикробная инфекция. Однако полимикробные раны характеризуются повышенной резистентностью к антимикробным препаратам и замедлением заживления из-за взаимодействия бактерий [43]. Модели ран с полимикробным инфицированием требуют дальнейшей разработки и изучения.

Заключение

Модели ран *in vitro* остаются удобными методами определения антимикробной эффективности повязок и препаратов за счет относительной легкости и скорости скрининга, однако они не отражают всего комплекса факторов, присутствующих в реальной ране. Модели с использованием реконструированной человеческой кожи, а также модели ex vivo сохраняют трехмерную структуру кожи и клеточные иммунные реакции, но часто более дорогостоящие и сложные в эксперименте.

Таблица 2. Сравнительная характеристика *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* методов моделирования инфицированных ран**Table 2.** Comparative characteristics of *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* methods for infected wounds modeling

Критерий	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>	<i>In vivo</i>
Среда	Искусственная (пластик, стекло, агар, биоматериалы)	Изолированная ткань (кожа свиньи, человека)	Живой организм (мышы, кролики и др.)
Биологическая релевантность	Низкая	Средняя (нативная ткань без системного ответа)	Высокая (включая системный ответ)
Уровень контроля параметров среды	Очень высокий (рН, температура, состав среды)	Высокий (контролируемая подложка и условия)	Ограниченный (влияние метаболизма, иммунитета и внешних факторов)
Иммунный ответ	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует
Трудоемкость и стоимость	Низкая	Средняя	Высокая
Продолжительность эксперимента	Кратковременная	Среднесрочная (до 7 дней)	Долгосрочная (недели и более)
Возможность наблюдения и его последствия	Часто разрушительное (посев, окраски)	Возможно, неразрушающее (биолюминесценция)	Возможно, неразрушающее
Сложность реализации	Простая	Средняя (получение, стерилизация, хранение, тканей)	Сложная (животные протоколы, лицензии, этика)
Воспроизводимость	Очень высокая	Ограниченная	Низкая

Для углубленного изучения раневых биопленок и потенциальных терапевтических средств требуется модель *in vivo*, которую можно использовать для понимания сложных взаимодействий, происходящих между бактериями и хозяином.

Таким образом, не существует единственной оптимальной модели создания инфицированных ран. Физиологические процессы заживления раны и патологические реакции, которые сопровождают этот процесс, настолько сложны, что их трудно полностью воспроизвести на экспериментальной модели. Значимость результатов эксперимента зависит не только от выбора модели, но и от того, насколько хорошо исследователь понимает ее ограничения и учитывает их при интерпретации данных. Оптимальной стратегией в настоящий момент является последовательное использование нескольких моделей в рамках одного исследования с подтверждением результатов на тканях человека.

Список литературы / References

1. Wiegand C., Fink S., Mogrovejo D.C., Ruhlant M., Wiencke V., Eberlein T., Brill F.H.H., Tit-

telbach J. A standardized wound infection model for antimicrobial testing of wound dressings *in vitro*. *Int. Wound J.* 2024;21(3):e14811. doi: 10.1111/iwj.14811

2. Cheng Y., de Bank P.A., Bolhuis A. An *in vitro* and *ex vivo* wound infection model to test topical and systemic treatment with antibiotics. *J. Appl. Microbiol.* 2022;133(5):2993–3006. doi: 10.1111/jam.15756

3. Brackman G., Coenye T. *In vitro* and *in vivo* biofilm wound models and their application. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;897:15–32. doi: 10.1007/5584_2015_5002

4. Steinstraesser L., Sorkin M., Niederbichler A.D., Becerikli M., Stupka J., Daigeler A., Kesting M.R., Stricker I., Jacobsen F., Schulte M. A novel human skin chamber model to study wound infection *ex vivo*. *Arch. Dermatol. Res.* 2010;302(5):357–365. doi: 10.1007/s00403-009-1009-8

5. Schaudinn C., Dittmann C., Jurisch J., Laue M., Günday-Türel N., Blume-Peytavi U., Vogt A., Rancan F. Development, standardization and testing of a bacterial wound infection model based on *ex vivo* human skin. *PLoS ONE.* 2017;12(11):e0186946. doi: 10.1371/journal.pone.0186946

6. Цибулевский А.Ю., Дубовая Т.К., Демьяненко И.А. Моделирование заживления ран кожи. *Крым. ж. эксперим. и клин. мед.*

2021;10(4):64–71. doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-64-71

Tsibulevskiy A.Yu., Dubovaya T.K., Demyanenko I.A. Models of wound healing. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2021;10(4):64-71. [In Russian]. doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-64-71

7. Parnell L.K.S., Volk S.W. The evolution of animal models in wound healing research: 1993–2017. *Adv. Wound Care*. 2019;8(12):692–702. doi: 10.1089/wound.2019.1098

8. Radstake W.E., Gautam K., van Rompay C., Vermeesen R., Tabury K., Verslegers M., Baatout S., Baselet B. Comparison of *in vitro* scratch wound assay experimental procedures. *Biochem. Biophys. Rep.* 2023;33:101423. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101423

9. Sangboonruang S., Semakul N., Manokruang K., Khammata N., Jantakee K., Mai-Ngam K., Charoenla S., Khamnoi P., Saengsawang K., Wattananandkul U., Intorasoot S., Tragoolpua K. Multifunctional poloxamer-based thermo-responsive hydrogel loaded with human lactoferricin niosomes: *In vitro* study on anti-bacterial activity, accelerate wound healing, and anti-inflammation. *Int. J. Pharm. X*. 2024;8:100291. doi: 10.1016/j.ijpx.2024.100291

10. Silva J.M., Carvalho J.P.F., Teixeira M.C., Facchinatto W.M., Braz M., Almeida A., Oliveira H., Vilela C., Branco P.C., Martins J., Freire M.G., Freire C.S.R., Silvestre A.J.D. Xylan-chitosan based films with deep eutectic solvents for wound healing applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2025;320:145482. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.145482

11. Chen S., bin Abdul Rahim A.A., Mok P., Liu D. An effective device to enable consistent scratches for *in vitro* scratch assays. *BMC Biotechnol.* 2023;23(1):32. doi: 10.1186/s12896-023-00806-5

12. Chingizova E.A., Chingizov A.R., Menchinskaya E.S., Pislyagin E.A., Kuzmich A.S., Leshchenko E.V., Borkunov G.V., Guzhova I.V., Aminin D.L., Yurchenko E.A. The influence of marine fungal meroterpenoid meroantartine A toward HaCaT keratinocytes infected with *Staphylococcus aureus*. *J. Antibiot.* 2024;77(12):812–822. doi: 10.1038/s41429-024-00771-x

13. Dinić M., Burgess J.L., Lukić J., Catanuto P., Radojević D., Marjanović J., Verpile R., Thaller S.R., Gonzalez T., Golić N., Strahinić I., Tomic-Canic M., Pastar I. Postbiotic lactobacilli induce cutaneous antimicrobial response and restore the barrier to inhibit the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *ex vivo*. *FASEB J.* 2024;38(14):e23801. doi: 10.1096/fj.202400054RR

14. Jang K., Kim H., Choi D., Jang S., Chung D.K. *Staphylococcus aureus* utilizes vimentin to internalize human keratinocytes. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2025;15:1543186. doi: 10.3389/fcimb.2025.1543186

15. Chingizova E.A., Yurchenko E.A., Star-novskaya S.S., Chingizov A.R., Kuzmich A.S., Pislyagin E.A., Vasilchenko A.S., Poshvina D.V., Shilovsky G.A., Dibrova D.V., Aminin D.L., Yurchenko A.N. Flavuside B exhibits antioxidant and anti-inflammatory properties in *Staphylococcus aureus* infected skin wound and affect the expression of genes controlling bacterial quorum sensing. *J. Appl. Microbiol.* 2025;136(1). doi: 10.1093/jambio/txae318

16. Seth A.K., Geringer M.R., Hong S.J., Leung K.P., Mustoe T.A., Galiano R.D. *In vivo* modeling of biofilm-infected wounds: A review. *J. Surg. Res.* 2012;178(1):330–338. doi: 10.1016/j.jss.2012.06.048

17. Slade E.A., Thorn R.M.S., Young A., Reynolds D.M. An *in vitro* collagen perfusion wound biofilm model; with applications for antimicrobial studies and microbial metabolomics. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):310. doi: 10.1186/s12866-019-1682-5

18. Lorenz K., Preem L., Sagor K., Putrinš M., Tenson T., Kogermann K. Development of *in vitro* and *ex vivo* biofilm models for the assessment of antibacterial fibrous electrospun wound dressings. *Mol. Pharm.* 2023;20(2):1230–1246. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00902

19. Wächter J., Vestweber P.K., Planz V., Windbergs M. Unravelling host-pathogen interactions by biofilm infected human wound models. *Biofilm.* 2023;6:100164. doi: 10.1016/j.biofilm.2023.100164

20. Chapman J.E., Olson M.E. Human skin *in vitro* colonization model for a skin wound infected by *Staphylococcus aureus* biofilms. *Methods Mol. Biol.* 2021;2341:153–159. doi: 10.1007/978-1-0716-1550-8_18

21. Reddersen K., Wiegand C., Elsner P., Hippler U.-C. Three-dimensional human skin model infected with *Staphylococcus aureus* as a tool for evaluation of bioactivity and biocompatibility of antiseptics. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2019;54(3):283–291. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.06.022

22. Andersson M.Å., Madsen L.B., Schmidtchen A., Puthia M. Development of an experimental *ex vivo* wound model to evaluate antimicrobial efficacy of topical formulations. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):5045. doi: 10.3390/ijms22095045

23. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal models in burn research. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014;71(17):3241–3255. doi: 10.1007/s00018-014-1612-5

24. Yin Z., Wang Y., Feng X., Liu C., Guan X., Liu S., Long Z., Miao Z., He F., Cheng R., Han Y., Li K. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 promote infected wound healing via regulation of the wound microenvironment. *Microb. Biotechnol.* 2024;17(10):e70031. doi: 10.1111/1751-7915.70031

25. Davis S.C., Ricotti C., Cazzaniga A., Welsh E., Eaglstein W.H., Mertz P.M. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound coloniza-

- tion *in vivo*. *Wound Repair Regen.* 2008;16(1):23–29. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00303.x
26. Schierle C.F., de la Garza M., Mustoe T.A., Galiano R.D. Staphylococcal biofilms impair wound healing by delaying reepithelialization in a murine cutaneous wound model. *Wound Repair Regen.* 2009;17(3):354–359. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00489.x
27. Streng J.T., Smeets R., Nemati F., Fuest S., Rhode S.C., Stuermer E.K. Biodegradable silk fibroin matrices for wound closure in a human 3D *ex vivo* approach. *Materials.* 2024;17(12):3004. doi: 10.3390/ma17123004
28. de Maesschalck V., Gutiérrez D., Paeshuyse J., Briers Y., Vande Velde G., Lavigne R. A bioluminescence-based *ex vivo* burn wound model for real-time assessment of novel phage-inspired enzybiotics. *Pharmaceutics.* 2022;14(12). doi: 10.3390/pharmaceutics14122553
29. Yoon D.J., Fregoso D.R., Nguyen D., Chen V., Strbo N., Fuentes J.J., Tomic-Canic M., Crawford R., Pastar I., Isseroff R.R. A tractable, simplified *ex vivo* human skin model of wound infection. *Wound Repair Regen.* 2019;27(4):421–425. doi: 10.1111/wrr.12712
30. Tao S., Zhang S., Wei K., Maniura-Weber K., Li Z., Ren Q. An injectable living hydrogel with embedded probiotics as a novel strategy for combating multifaceted pathogen wound infections. *Adv. Healthc. Mater.* 2024;13(27):2400921. doi: 10.1002/adhm.202400921
31. Phillips P.L., Yang Q., Davis S., Sampson E.M., Azeke J.I., Hamad A., Schultz G.S. Antimicrobial dressing efficacy against mature *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on porcine skin explants. *Int. Wound. J.* 2015;12(4):469–483. doi: 10.1111/iwj.12142
32. Wilkinson H.N., Iveson S., Catherall P., Hardman M.J. A novel silver bioactive glass elicits antimicrobial efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in an *ex vivo* skin wound biofilm model. *Front. Microbiol.* 2018;9:1450. doi: 10.3389/fmicb.2018.01450
33. Alves D.R., Booth S.P., Scavone P., Schellenberger P., Salvage J., Dedi C., Thet N.-T., Jenkins A.T.A., Waters R., Ng K.W., Overall A.D.J., Metcalfe A.D., Nzakizwanayo J., Jones B.V. Development of a high-throughput ex-vivo burn wound model using porcine skin, and its application to evaluate new approaches to control wound infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:196. doi: 10.3389/fcimb.2018.00196
34. Werthén M., Davoudi M., Sonesson A., Nitsche D.P., Mörgelin M., Blom K., Schmidtchen A. *Pseudomonas aeruginosa*-induced infection and degradation of human wound fluid and skin proteins *ex vivo* are eradicated by a synthetic cationic polymer. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004;54(4):772–779. doi: 10.1093/jac/dkh407
35. Pasupuleti M., Chalupka A., Mörgelin M., Schmidtchen A., Malmsten M. Tryptophan end-tagging of antimicrobial peptides for increased potency against *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1790(8):800–808. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.03.029
36. Heilborn J.D., Nilsson M.F., Sørensen O., Stähle-Bäckdahl M., Kratz G., Weber G., Borregaard N. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *J. Invest. Dermatol.* 2003;120(3):379–389. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x
37. Marjanovic J., Ramirez H.A., Jozic I., Stone R.C., Wikramanayake T.C., Head C.R., Abdo Abujamra B., Ojeh N., Kirsner R.S., Lev-Tov H., Pastar I., Tomic-Canic M. Dichotomous role of miR193b-3p in diabetic foot ulcers maintains inhibition of healing and suppression of tumor formation. *Sci. Transl. Med.* 2022;14(644):eabg8397. doi: 10.1126/scitranslmed.abg8397
38. Al-Maddboly L.A., El-Salam M.A., Bastos J.K., Hasby E.A., Kushkevych I., El-Morsi R.M. Anti-biofilm and anti-quorum sensing activities of galloylquinic acid against clinical isolates of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in open wound infection: *in vitro* and *in vivo* efficacy studies. *BMC Microbiol.* 2025;25(1):206. doi: 10.1186/s12866-024-03712-8
39. Ye Y., Liu Y., Ma S., Li X., Wang W., Chen X., Zheng J., Fan Z., Jiang Y., Liao Y. Multifunctional DNA hydrogels with light-triggered gas-therapy and controlled G-Exos release for infected wound healing. *Bioact. Mater.* 2025;52:422–437. doi: 10.1016/j.bioactmat.2025.06.004
40. Wang J., Lin Y., Fan H., Cui J., Wang Y., Wang Z. ROS/pH dual-responsive hydrogel dressings loaded with amphiphilic structured nano micelles for the repair of infected wounds. *Int. J. Nanomedicine.* 2025;20:8119–8142. doi: 10.2147/ijn.S522589
41. Chen S., Li Y., Ma Q., Liang J., Feng Z., Wang S., Zhang S., Han K., Sun B., Wang H., Jiang H. Multi-enzymatic biomimetic cerium-based MOFs mediated precision chemodynamic synergistic antibacteria and tissue repair for MRSA-infected wounds. *J. Nanobiotechnology.* 2025;23(1):364. doi: 10.1186/s12951-025-03349-3
42. Moraffah F., Kiani M., Abdollahi M., Yoosefi S., Vatanara A., Samadi N. *In vitro*–*in vivo* correlation for the antibacterial effect of *Lactiplantibacillus plantarum* as a topical healer for infected burn wound. *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2022;14(4):675–689. doi: 10.1007/s12602-022-09934-4
43. Dalton T., Dowd S.E., Wolcott R.D., Sun Y., Watters C., Griswold J.A., Rumbaugh K.P. An *in vivo* polymicrobial biofilm wound infection model to study interspecies interactions. *PloS ONE.* 2011;6(11):e27317. doi: 10.1371/journal.pone.0027317

Сведения об авторах:

Ищенко Роман Викторович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7999-8955, e-mail: ishenkorv@rambler.ru
Антонюк Олег Сергеевич, д.м.н., e-mail: osantonuk@mail.ru
Филимонов Дмитрий Алексеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4542-6860, e-mail: neuro.dnmu@gmail.com
Голубицкий Кирилл Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0174-5798, e-mail: kirill.golubitskiy@mail.ru
Белоцерковская Маргарита Андреевна, ORCID: 0009-0004-3019-144X, e-mail: margarita-amb@mail.ru
Дорошилов Давид Валериевич, ORCID: 0009-0006-5339-4420, e-mail: boyar.boyarich@mail.ru
Тикунова Нина Викторовна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-1687-8278, e-mail: tikunova@niboch.nsc.ru

Information about the authors:

Roman V. Ishchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7999-8955, e-mail: ishenkorv@rambler.ru
Oleg S. Antonyuk, doctor of medical sciences, e-mail: osantonuk@mail.ru
Dmitry A. Filimonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4542-6860, e-mail: neuro.dnmu@gmail.com
Kirill O. Golubitskiy, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0174-5798,
e-mail: kirill.golubitskiy@mail.ru
Margarita A. Belotserkovskaya, ORCID: 0009-0004-3019-144X, e-mail: margarita-amb@mail.ru
David V. Doroshilov, ORCID: 0009-0006-5339-4420, e-mail: boyar.boyarich@mail.ru
Nina V. Tikunova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1687-8278,
e-mail: tikunova@niboch.nsc.ru

Поступила в редакцию 19.11.2025
После доработки 26.01.2026
Принята к публикации 28.08.2026

Received 19.11.2025
Revision received 26.01.2026
Accepted 28.08.2026

Кардиопротекторный эффект гипоксического preconditionирования и его сигнальные механизмы

Н.В. Нарыжная, А.Е. Граб, А.В. Мухомедзянов, В.Р. Латонов, Л.Н. Маслов

*НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111А*

Резюме

Высокая госпитальная летальность при остром инфаркте миокарда и отсутствие ее снижения в последние годы требует разработки и внедрения новых подходов к его лечению, в том числе направленных на сокращение ишемического-реперфузионного (ИР) повреждения. Развитию этих подходов может способствовать изучение молекулярных механизмов срочной адаптации к гипоксии (гипоксического preconditionирования, ГП). ГП обладает инфаркт-лимитирующим и вазопротекторным действием, а также улучшает восстановление сократительной функции при реперфузии сердца; уменьшает ИР-индуцированный апоптоз кардиомиоцитов. Кардиопротекторное действие ГП реализуется через активацию Gi/o- и Gq/11-сопряженных рецепторов (аденозиновые, апелиновые, мускариновые и никотиновые) и связанных с ними внутриклеточных ферментов: гемоксигеназы-1, индуцибельной NO-синтазы, протеинкиназы C, фосфатидилинозитол-3-киназы, Akt-киназы, АМФ-активируемой протеинкиназы, р38-киназы. Ряд данных свидетельствуют о том, что триггерами ГП являются образование активных форм кислорода и открытие митохондриального АТФ-чувствительного K⁺ канала, при этом preconditionирование предупреждает их избыточную продукцию при реперфузии. Толерантность сердца к ИР, вызванная ГП, формируется через белки теплового шока и факторы транскрипции (HIF-1 α , Nrf2, GATA-4). Перспективным воздействием для применения в клинике является гипоксическое посткондиционирование, однако его эффективность и механизмы реализации малоизучены.

Ключевые слова: гипоксическое preconditionирование, гипоксическое посткондиционирование, сердце, ишемия/реперфузия, коронарные артерии, апоптоз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00048-П, <https://rscf.ru/project/22-15-00048/>. Глава «Кардиопротекторное действие гипоксического посткондиционирования» написана при поддержке Минобрнауки в рамках государственного задания № 122020300042-4. В исследовании использовано оборудование ЦКП «Медицинская геномика» Томского национального исследовательского медицинского центра.

Автор для переписки. Нарыжная Н.В., e-mail: natalynar@yandex.ru

Для цитирования. Нарыжная Н.В., Граб А.Е., Мухомедзянов А.В., Латонов В.Р., Маслов Л.Н. Кардиопротекторный эффект гипоксического preconditionирования и его сигнальные механизмы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):37–52. doi: 10.18699/SSMJ20260504

Cardioprotective effect of hypoxic preconditioning and its signaling mechanisms

N.V. Naryzhnaya, A.E. Grab, A.V. Mukhomedzyanov, V.R. Latonov, L.N. Maslov

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a*

Abstract

High hospital mortality in acute myocardial infarction (AMI) and the lack of its improvement in recent years necessitate the development and implementation of new approaches to AMI treatment, including those aimed at reducing ischemia-reperfusion (IR) injury. The development of these approaches can be facilitated by studying the molecular mechanisms of acute adaptation to hypoxia (hypoxic preconditioning, HP). HP has infarction-limiting and vasoprotective effects, and

improves contractile function recovery during cardiac reperfusion; it also reduces IR-induced cardiomyocyte apoptosis. The cardioprotective effect of HP is mediated through the activation of Gi/o- and Gq/11-coupled receptors (adenosine, apelin, muscarinic, and nicotinic) and associated with intracellular enzymes: heme oxygenase-1, inducible NO synthase, protein kinase C, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt kinase, AMP-activated protein kinase, p38 kinase. Data series suggest that HP triggers include the generation of reactive oxygen and the opening of the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel, preconditioning also prevents their excessive production during reperfusion. HP-induced cardiac tolerance to IR is mediated by heat shock proteins and transcription factors (HIF-1 α , Nrf2, GATA-4). Hypoxic postconditioning is a promising intervention for clinical use; however, its effectiveness and mechanisms are poorly understood.

Key words: hypoxic preconditioning, hypoxic postconditioning, heart, ischemia/reperfusion, coronary arteries, apoptosis.

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

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 22-15-00048-P, <https://rscf.ru/project/22-15-00048/>). The chapter “Cardioprotective effect of hypoxic postconditioning” was written with the support of the Ministry of Science and Higher Education within the framework of state assignment No. 122020300042-4. The work was carried out using equipment from the Center for Collective Use “Medical Genomics” of the Tomsk National Research Medical Center.

Correspondence author. Naryzhnaya N.V. e-mail: natalynar@yandex.ru

Citation. Naryzhnaya N.V., Grab A.E., Mukhomedzyanov A.V., Latonov V.R., Maslov L.N. Cardioprotective effect of hypoxic preconditioning and its signaling mechanisms. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):37–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260504

Введение

Ишемическое-реперфузионное (ИР) повреждение миокарда лежит в основе патогенеза острого инфаркта миокарда, который является одной из основных причин смерти взрослого трудоспособного населения экономически развитых стран, а смертность при данном заболевании составляет 7–9 % [1]. В связи с этим разработка новых подходов к защите миокарда от ишемии и реперфузии является актуальной задачей современной биомедицинской науки.

В последние десятилетия многочисленные научные исследования были посвящены изучению адаптивных реакций организма [2–11]. В 60-х годах XX века установлено, что адаптация к хронической гипоксии (как высокогорной, так и нормобарической) имеет выраженный кардиопротекторный эффект [3]. Следом был открыт феномен ишемического preconditioning миокарда [4]. Протекторный эффект этих воздействий в условиях эксперимента воодушевил исследователей, однако их трансляционный потенциал ограничен инвазивностью проводимых процедур, а также побочными эффектами. Так, ишемическое preconditioning доступно для воспроизведения у пациентов только при операциях на открытом сердце; кроме того, сообщают о повышении частоты нарушений ритма сердца при его проведении [5]; адаптация к гипоксии эффективна при воздействии высокогорья или нормобарического снижения содержания кислорода на протяжении 3–6 недель и сопровождается

формированием легочной гипертензии [6]. Большой трансляционный потенциал, чем длительные методы адаптации, имеют кратковременные гипоксические воздействия, такие как гипоксическое preconditioning (ГП), под которым подразумевается повышение толерантности органов и тканей к действию тяжелой длительной гипоксии (ишемии) после одного или нескольких кратковременных сеансов гипоксии и реоксигенации [7–11]. Кардиопротекторный эффект ГП формируется за 1–2 часа [7, 10].

Вместе с тем сам феномен ГП и его механизмы во многом являются неисследованными. Так, например, данные о влиянии ГП на сократимость миокарда немногочисленны и противоречивы, а на микроваскулярную обструкцию – отсутствуют. Особый интерес представляет изучение рецепторных и сигнальных механизмов кардиопротекторного эффекта адаптации к гипоксии с целью его последующей фармакологической имитации. Целью данного обзора является анализ данных об основных проявлениях, рецепторных и сигнальных механизмах кардиопротекторного действия ГП и гипоксического postconditioning (ГПост).

Выполнен литературный обзор источников по проблеме гипоксического preconditioning, размещенных в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU. Отбор источников проводили по ключевым словам «гипоксическое preconditioning», «гипоксическое postconditioning», «миокард», «сердце», «ишемия/реперфузия», «коронарные артерии», «апоптоз», «hypoxic

preconditioning», «hypoxic postconditioning», «myocardium», «heart», «ischemia/reperfusion», «coronary arteries», «apoptosis». Проанализированы работы с 1993 по 2025 г., которые содержат информацию о проявлении, механизмах или отсутствии защитного действия ГП и ГПост в отношении миокарда, кардиомиоцитов, сосудов, у человека и на экспериментальных моделях при ишемии, гипоксии, аноксии, реперфузии миокарда.

Открытие кардиопротекторного эффекта ГП, его основные проявления

Термин «гипоксическое preconditioning» впервые предложен в 1992 г. профессором Дауни [7]. Собакам на модели 60-минутной коронароокклюзии и 5-часовой реперфузии перед перевязкой коронарной артерии проводили preconditioning *in situ* с помощью 5-минутной перфузии коронарных артерий гипоксическим раствором, а затем 10-минутной реперфузии нормоксическим раствором. ГП приводило к уменьшению размера инфаркта на 68 %, а также снижало выраженность реперфузионной контрактильной дисфункции миокарда (так называемого оглушения), не влияя на региональное потребление кислорода миокардом и образование лактата [7]. Данные подтверждены на модели изолированного сердца крысы, которое подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (30 мин) [8], ГП проводили перфузией миокарда раствором со сниженным содержанием кислорода (5 мин) и реперфузией (10 мин), что улучшало восстановление сократительной функции миокарда при реперфузии [8]. В последующих экспериментах эффект ГП был подтвержден *in vivo*: preconditioning вызывали у крыс шестью сеансами 10-минутной гипоксии (помещение животного в гипоксическую среду при 8 % O_2) с последующей 10-минутной реоксигенацией атмосферным воздухом (общая продолжительность ГП составляла 2 ч) перед моделированием коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (120 мин), что уменьшало размер инфаркта на 34 % [9, 10]. В эксперименте *in vivo* кроликов подвергали двум эпизодам ГП, снижая содержание кислорода в газовой смеси, подаваемой аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (по 10 мин при 10 % O_2). Обнаружено уменьшение размера инфаркта на 26 % при последующей 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии в условиях экстракорпорального кровообращения [11]. ГП обнаружено и на клеточном уровне, при 10-минутной инкубации изолированных кардиомиоцитов крысы в растворе со сниженным содержанием кислорода и субстратов перед дли-

тельной (40 мин) аноксией; ГП увеличивало выживаемость кардиомиоцитов в условиях аноксии/реоксигенации [12].

В последующих работах выявлено «второе окно» ГП – выраженный протекторный эффект через сутки после preconditioning. ГП моделировали у крыс *in vivo* прерывистой гипоксией, при которой содержание кислорода во вдыхаемом воздухе изменялось от 20 до 10 % в течение 40 с, с 60-секундной реоксигенацией атмосферным воздухом, протяженность сеанса preconditioning составляла 4 ч [13]. Через 24 ч после ГП моделировали глобальную ишемию (30 мин) и реперфузию (120 мин) изолированного сердца; наблюдали уменьшение размера инфаркта на 40 %, однако отсроченное ГП не улучшило сократительную функцию миокарда в реперфузионный период [13].

Важным проявлением защитного действия ГП является его антиапоптотический эффект. Он был обнаружен при моделировании ГП на изолированных кардиомиоцитах взрослых крыс, которые preconditioning в гипоксическом буфере (10 мин) с 30-минутной реоксигенацией перед 90-минутной гипоксией и 120-минутной реоксигенацией [14]. ГП снижало количество апоптотических клеток, а также увеличивало экспрессию митохондриального антиапоптотического белка Bcl-2. Этот эффект был воспроизведен *in vivo*: при моделировании ГП пятью циклами гипоксии-реоксигенации (10 % O_2 , 2 мин, 21 % O_2 , 2 мин) у мышей выявили увеличение содержания митохондриальных антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL в миокарде [15]. Сходный эффект наблюдали при моделировании ГП тремя циклами гипоксии (10 мин) и реоксигенации (10 мин) перед гипоксией (30 мин) и реоксигенацией (60 мин) изолированного сердца крысы [16]. Отсроченное ГП также оказывает антиапоптотический эффект. Крысы подвергались гипоксическому воздействию (10 % O_2) в течение 4 ч, после чего следовал 24-часовой период реоксигенации перед коронароокклюзией; ГП снижало количество апоптотических клеток в миокарде [17].

В единичных работах оценивали влияние ГП на электрическую стабильность миокарда и возникновение аритмий. В нашем исследовании показано, что раннее или отсроченное ГП не влияет на частоту возникновения аритмий при ИР у крыс [9]. Однако в работе Р. Švorc и I. Bračková получены иные результаты. Самок крыс подвергали ГП путем 1–3 циклов под наркозом, затем – 20-минутной гиповентиляции и 20-минутной реоксигенации. ГП у крыс тремя циклами гиповентиляции по 5 мин с 5-минутной реоксигена-

цией приводило к повышению порога желудочковых аритмий [18].

Таким образом, ГП может быть вызван кратковременной гипоксией-реоксигенацией или серией подобных воздействий на организм в целом, изолированного сердца, изолированных кардиомиоцитов. ГП моделируют воздействием эпизодами гипоксии непосредственно перед ИР сердца (раннее ГП) или за 24 ч до ИР (отсроченное ГП). ГП характеризуется снижением некротического и апоптотического повреждения клеток, улучшением сократимости миокарда в реперфузионный период, повышением электрической стабильности сердца.

Кардиопротективный эффект ГП у человека

Впервые попытка применения ГП у человека была предпринята на кардиомиоцитах, полученных из биопсийного материала пациентов с тетрадой Фалло [19]. ГП оказывало выраженный цитопротекторный эффект, сопровождающийся снижением содержания лактата и увеличением уровня АТФ [19]. В последующих исследованиях этот эффект был подтвержден на кардиомиоцитах предсердий пациентов с ревматическим заболеванием сердца при операции по замене клапанов [16]. Показано улучшение сократительной способности предсердных трабекул пациентов как с сахарным диабетом, так и без него после ГП [20].

Были предприняты попытки воспроизведения ГП у пациентов перед операцией аортокоронарного шунтирования (АКШ) для защиты миокарда от ИР повреждения. Белорусские исследователи проводили цикл гипоксических тренировок перед операцией АКШ у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Отмечены сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса парасимпатической нервной системы, снижение общего числа желудочковых нарушений ритма, улучшение процессов микроциркуляции. Площадь миокарда с умеренной и выраженной гипоперфузией уменьшилась с 35,6 до 30,2 % и с 16,5 до 14,2 % соответственно. Наблюдали улучшение параметров системного кровотока, снижение уровня эндотелина-1, ФНО- α , гомоцистеина. ГП приводило к более благоприятному течению периоперационного периода [21]. Авторы статьи отмечают, что необходимым условием для эффективности ГП является наличие достаточной массы жизнеспособного миокарда.

Д.С. Тутер и соавт. в группе из 40 пациентов перед АКШ проводили ГП шестью циклами гипоксии (12 % O_2) в течение 5 мин и гипероксии (35 % O_2) в течение 5 мин [22]. ГП приводило к снижению уровня тропонина I и лактата в сыво-

ротке крови через 24 ч после операции по сравнению с контрольной группой пациентов ($n = 40$). В исследование И.А. Мандель и соавт. было включено 76 пациентов, 40 из которых подвергали раннему ГП перед проведением операции АКШ. Газовую смесь с содержанием кислорода 10–14 % подавали через аппарат ИВЛ в течение 10 мин, что приводило к снижению PaO_2 в крови пациента до 47–52 мм рт. ст. Следом подавали газовую смесь с содержанием кислорода 75–80 % на 30 мин. ГП снижало длительность адреналиновой поддержки и подключения пациента к ИВЛ, повышало частоту случаев самостоятельного восстановления синусового ритма, уменьшало частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде [23].

Приведенные работы позволяют предполагать, что ГП существенно для защиты миокарда человека при ИР.

Вазопротекторный эффект ГП

Еще в 90-е годы прошлого столетия обнаружено, что ишемическое прекондиционирование и ГП изолированного миокарда крысы приводят, помимо улучшения постишемического восстановления сократимости миокарда, к увеличению аортального протока во время реперфузии [24]. Эти данные позволили предположить, что ГП может влиять на состояние сосудов.

Гипоксия способствует угнетению вазорелаксирующего действия ацетилхолина и других естественных сосудорасширяющих медиаторов [25, 26]. Ряд работ показал восстановление вазорелаксации путем проведения ГП. В исследовании на здоровых добровольцах, которые прошли три цикла гипоксии (10 мин) и реоксигенации (10 мин) перед ишемией правого плеча (20 мин) и реперфузией (15 мин), обнаружено ГП-индуцированное увеличение базального диаметра плечевой артерии при реперфузии [27]. Прекондиционирование мышей путем трех циклов гипоксии (6 % O_2) по 15 мин и реоксигенации в течение 15 мин перед тяжелой 16-часовой гипоксией (13 % O_2) приводило к улучшению эндотелий-зависимого вазорелаксирующего ответа на ацетилхолин, увеличению экспрессии коннексина-43 и фосфорилированию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в аорте, что говорит о возможном вовлечении этих белков в нормализацию вазорелаксации при ГП [28]. Обнаружено, что ГП (60 мин гипоксии раствором, аэрированным азотом, $pO_2 < 15$ мм рт. ст., и 30 мин реоксигенации) восстанавливает брадикаинин-индуцированную эндотелий-зависимую дилатацию сегментов эпикардальной коронарной артерии свиней [25]. Восстановление вазорелаксации на ацетилхолин показано для отсроченного ГП, которое проводили у крыс четырьмя эпизода-

ми гипоксии (8 % O_2) и реоксигенации по 10 мин., через 24 ч сердца были изолированы для оценки сосудистой функции и ИР повреждения. ГП значительно восстанавливало эндотелий-зависимое расширение сосудов и ослабляло ИР повреждение миокарда, возможным механизмом которого авторы считают повышение экспрессии VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов A) и HIF-1 α (индуцируемый гипоксией фактор-1 α) [26].

Показано вазопротекторное действие ГП. Наблюдали увеличение выживаемости эндотелиоцитов капилляров сердца крысы, подвергнутых ГП, при последующей длительной аноксии [29]. ГП улучшает выживаемость эндотелиоцитов человека при ишемии. Так, культура эндотелиальных клеток из подкожной вены человека, полученная при операции по коррекции тетрады Фалло, подвергалась воздействию ГП путем кратковременной (10 мин) инкубации в гипоксическом буфере и 10-минутной реперфузии перед длительной (90 мин) аноксической ишемией. ГП защищало эндотелиоциты при последующей гипоксии-реоксигенации [30].

Таким образом, ГП оказывает вазопротекторное действие, улучшает ацетилхолин- и брадикинин-индуцированную вазодилатацию и повышает жизнеспособность микрососудистых эндотелиальных клеток при тяжелой ИР.

Роль активных форм кислорода (АФК) в кардиопротекторном эффекте ГП

Несмотря на то, что избыточная продукция АФК является одним из механизмов ИР повреждения клеток, они участвуют в запуске кардиопротекторного сигналинга ГП посредством активации протеинкиназы C (PKC) и других редокс-чувствительных ферментов [31]. Усиление генерации АФК происходит в ответ на ишемию вследствие нарушения работы электронно-транспортной цепи митохондрий [32]. В том числе этот эффект показан для ГП. Ряд исследований показал, что ГП вызывает «всплеск» продукции АФК, но при этом смягчает окислительный стресс и по-

вышает жизнеспособность кардиомиоцитов при последующей длительной гипоксии-реоксигенации (рис. 1). Этот эффект показан на моделях отсроченного ГП кардиомиоцитов крыс [33], раннего ГП неонатальных кардиомиоцитов крыс [34], клеток H9c2 [35] и подтвержден в экспериментах *in vivo* на модели коронароокклюзии-реперфузии у крыс [36, 37]. ГП сопровождается активацией супероксиддисмутазы (СОД) и снижением содержания в среде малонового диальдегида при последующей летальной аноксии, что взаимосвязано с цитопротекторным действием [38, 39], при этом повышение экспрессии марганцевой изоформы СОД (Mn-СОД) обусловлено в том числе активацией при ГП фактора Nrf2 (NF-E2-связанный фактор 2) [40], отвечающего за транскрипцию ферментов антиоксидантной защиты [41].

В нашем исследовании *in vivo* раннее ГП индуцировали помещением крысы в гипоксическую среду (8 % O_2), проводили шесть сеансов гипоксии (10 мин) и реоксигенации (10 мин) атмосферным воздухом (21 % O_2). ГП приводило к уменьшению размера инфаркта при коронароокклюзии-реперфузии на 20 % [36, 37]. Предварительное введение неселективного антиоксиданта N-(2-меркаптопропионил)-глицина или ловушки гидроксильного радикала 3-диметилтиомочевина устраняло инфаркт-лимитирующий эффект раннего ГП [36, 37], что доказывает важную роль АФК в формировании защитного действия ГП. Вместе с тем ловушки темпол и тролокс не изменяли кардиопротекторный эффект ГП [37]. Эти данные говорят о том, что радикалом, запускающим эффекты ГП, может служить $\bullet OH$. Вместе с тем обнаружено, что хелатор Fe^{2+} дефероксамин не изменяет инфаркт-лимитирующий эффект ГП [37]. Эти данные противоречат «гидроксильной» гипотезе ГП, поскольку ионы двухвалентного негеминового железа могут участвовать в образовании $\bullet OH$ в реакции Фентона: $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + \bullet OH + OH^-$.

Обнаружена взаимосвязь между редокс-сигналингом, запускаемым ГП, и ингибированием

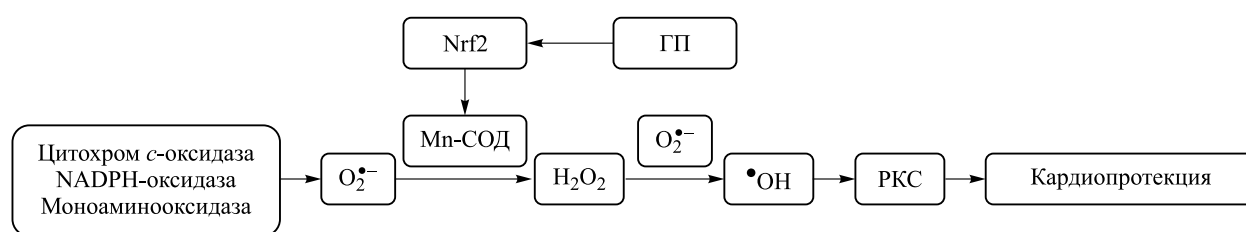


Рис. 1. Потенциальный механизм редокс-сигналинга при ГП

Fig. 1. Supposed mechanism of redox signaling during hypoxic preconditioning

апоптоза: ингибиторы АФК супероксиддисмутаза и каталаза при добавлении в среду preconditionирования для клеток H9c2 препятствовали синтезу антиапоптотического белка Bcl-2, индуцированного ГП [42].

Таким образом, можно заключить, что в данный момент не вызывает сомнения участие АФК в запуске защитных путей ГП, однако механизмы их реализации недостаточно исследованы (см. рис. 1).

Рецепторный механизм ГП

Рецепторный механизм ГП мало исследован. Получены данные об участии Gi/o-сопряженных рецепторов в кардиопротекторном эффекте ГП: их ингибитор ключенный токсин устранял защитное действие ГП на модели 3-часовой гипоксии неонатальных кардиомиоцитов крыс [43]. Выявлена роль аденозиновых рецепторов: антагонист A1-рецепторов DPCPX отменял положительный инотропный эффект ГП на модели изолированного сердца крысы [8], антагонист аденозиновых рецепторов 8-(пара-сульфобензил) теофиллин предупреждал кардиопротекторное и положительное инотропное действие ГП на модели изолированного сердца крысы [44] и цитопротекторный эффект ГП на модели гипоксии/реоксигенации изолированных кардиомиоцитов крысы [45]. При ИР изолированных кардиомиоцитов крысы антагонист мускариновых рецепторов атропин и антагонист никотиновых рецепторов гексаметоний по отдельности снижали, но не устраняли полностью защитное действие ГП (10 мин гипоксии и 20 мин реоксигенации) [46]. Имеются данные о том, что ГП стимулирует экспрессию апелина в стволовых клетках сердца [47].

Приведенные данные показывают, что рецепторный механизм ГП исследован недостаточно. Можно полагать, что в протекторном эффекте ГП участвуют аденозиновые, апелиновые, мускариновые и никотиновые рецепторы (рис. 2). Следует отметить, что большинство данных получены на модели ГП кардиомиоцитов, в то время как участие тех или иных рецепторов в защитном действии ГП *in vivo* малоисследовано.

Роль эритропоэтина и VEGF в кардиопротекторном эффекте ГП

Выработка эритропоэтина является естественным механизмом срочной реакции организма млекопитающих на гипоксию [48]. Кроме того, известно, что эритропоэтин повышает толерантность сердца к ИР [48, 49]. Вместе с тем данные об участии этого гормона в формировании адаптивной кардиопротекции ограничиваются

сведениями об увеличении экспрессии мРНК эритропоэтина в почках при проведении отсроченного ГП пятью циклами гипоксии (6 % O₂) в течение 6 мин и реоксигенации (21 % O₂) в течение 6 мин [49]. Имеются данные о том, что VEGF повышает толерантность сердца к ИР, стимулирует ангиогенез и смягчает постинфарктное неблагоприятное ремоделирование сердца [50, 51]. В то же время VEGF не является элементом срочного ответа на ГП, его содержание в миокарде увеличивается через 7 сут после ГП и достигает максимального значения через 21 сут [17]. По-видимому, VEGF не участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте раннего ГП, но может способствовать стимуляции ангиогенеза и улучшению постинфарктного состояния миокарда.

Таким образом, эритропоэтин может участвовать в отсроченном инфаркт-лимитирующем действии ГП, а VEGF – в отсроченной активации ангиогенеза (см. рис. 2). Вместе с тем не выявлен рецепторный механизм реализации эффектов эритропоэтина и VEGF при ГП.

Роль ферментов и калиевых АТФ-каналов в кардиопротекторном эффекте ГП

Известно, что ПКС является одним из универсальных ферментов, активация которого в ходе кондиционирующих и адаптогенных воздействий приводит к повышению устойчивости кардиомиоцита к последующей ишемии-реперфузии [52]. Исследования последних лет подтвердили участие ПКС в защитных эффектах ГП. Обнаружено, что цитопротекторный эффект ГП не проявляется в присутствии ингибитора киназы полимиксина [45]. Отсроченный инфаркт-лимитирующий эффект ГП не был выражен на фоне введения ингибитора ПКС калфостина С [53]. В исследовании J.S. Karliner et al. выявлено, что цитопротекторное действие ГП в отношении кардиомиоцитов мышей не проявлялось в присутствии εV1-2, селективного пептидного ингибитора изоформы фермента ПКСε [54]. ГП вызывает транслокацию РКСе, РКСδ и РКСа от околядерных структур к сарколемме клеток H9c2 и колокализацию ПКС с кальвеолином-3 и кавеолами – мембранными микродоменами, которые организуют и регулируют сигнальные молекулы, связанные с рецепторами [55, 56]. Эти данные говорят о том, что ГП вовлекает ПКС в активацию внутриклеточного протекторного сигнала. Приведенные публикации убедительно доказывают, что фермент участвует в повышении толерантности сердца к ИР при ГП (см. рис. 2).

В литературе присутствует ряд публикаций, свидетельствующих об участии киназы ERK1/2 в протекторном действии ГП. При исследовании

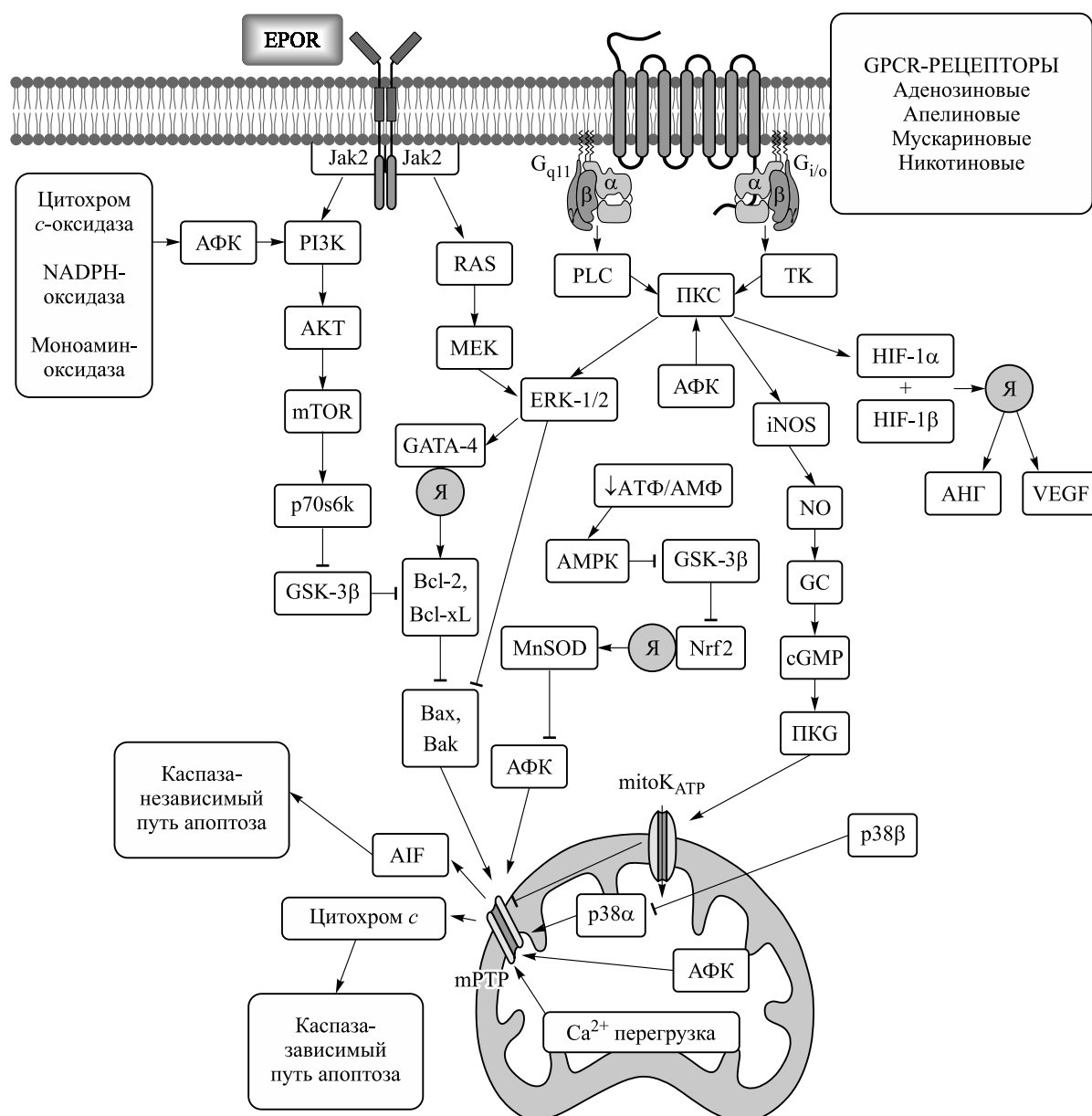


Рис. 2. Потенциальные сигнальные пути кардиопротекторного эффекта ГП. AIF – фактор, индуцирующий апоптоз; AKT – протеинкиназа B; AMPK – AMP-активируемая протеинкиназа; Bak – гомологичный антагонист Bcl-2; Bax – bcl-2-подобный белок X; EPOR – рецепторы эритропоэтина; ERK-1/2 – внеклеточная сигнал-регулируемая киназа-1/2; GATA-4 – GATA-связывающий белок-4; GC – гуанилатциклаза; GPCR – G-белок-связанные рецепторы; GSK-3β – гликогенсинтаза киназа 3 бета; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; MEK – митоген-активируемая протеинкиназа; mPTP – пора, изменяющая митохондриальную проницаемость; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; p38α – p38 митоген-активируемая протеинкиназа α; p38β – p38 митоген-активируемая протеинкиназа β; p70s6k – рибосомальная S6 киназа 70 кДа; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PLC – фосфолипаза C; RAS – белок, кодируемый последовательностью ДНК, ассоциированной с ретровирусами; TK – тирозинкиназы; ANG – ангиотензин; PKG – протеинкиназа G; Я – ядро

Fig. 2. Supposed signaling pathways in the cardioprotective effect of hypoxic preconditioning. AIF – apoptosis-inducing factor; AKT – protein kinase B; AMPK – AMP-activated protein kinase; Bak – Bcl-2 homologous antagonist/killer; Bax – bcl-2-like protein X; EPOR – erythropoietin receptor; ERK-1/2 – extracellular signal-regulated kinase-1/2; GATA-4 – GATA-binding protein-4; GC – guanylate cyclase; GPCR – G protein-coupled receptor; GSK-3β – glycogen synthase kinase 3 beta; iNOS – inducible NO synthase; MEK – mitogen-activated protein kinase kinase; mPTP – mitochondrial permeability transition pore; mTOR – mammalian target of rapamycin; p38α – p38 mitogen-activated protein kinase α; p38β – p38 mitogen-activated protein kinase β; p70s6k – 70 kDa ribosomal S6 kinase; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; PLC – phospholipase C; RAS – rat sarcoma protein (retrovirus-associated DNA sequence-encoded protein); TK – tyrosine kinases; ANG – angiotensin; PKG – protein kinase G; N – nucleus

на модели ишемии-реоксигенации неонатальных кардиомиоцитов крысы и клеток H9c2 показано, что ГП вызывает фосфорилирование (активацию) ERK1/2 [57, 58], а ее ингибитор PD98059 предупреждает защитное действие отсроченного ГП, смоделированного с помощью как аноксии, так и гипоксии в качестве прекодиционирующего фактора [38, 59, 60]. Кроме того, обнаружено, что ERK1/2 опосредует антиапоптотическое действие ГП [61] (см. рис. 2).

Установлено участие PI3K и Akt-киназ в формировании цитопротекторного действия ГП на моделях гипоксии-реоксигенации изолированных кардиомиоцитов крысы [62]. Об участии AMPK в защитном действии ГП свидетельствуют данные о фосфорилировании этого фермента в кардиомиоцитах после проведения прекодиционирования, а также об отсутствии защитного эффекта ГП на фоне применения ингибитора AMPK (соединение C) при гипоксии-реоксигенации клеток H9c2 [63]. Выявлено усиление степени фосфорилирования p38 после проведения ГП *in vivo* [64]. Ингибитор p38 SB203580 устранял цитопротекторный эффект ГП при гипоксии неонатальных кардиомиоцитов [65] и инфаркт-лимитирующий эффект ГП при ИР изолированного сердца крысы [64].

Важную роль в механизме ГП отводят активации различных субтипов NOS. Обнаружено увеличение содержания метаболитов оксида азота в крови кроликов после проведения ГП *in vivo* двумя эпизодами по 10 мин при 10 % O₂ [11]. При ГП клеток H9c2 показано возрастание фосфорилирования eNOS [63]. Неселективный ингибитор NOS L-NAME устранял инфаркт-лимитирующий эффект отсроченного [13] и раннего [66] ГП у крыс. В исследовании с моделированием ГП *in vivo* у мышей двумя циклами гипоксии (10 % O₂) по 4 ч за 24 ч до глобальной ишемии (20 мин) и реперфузии изолированного сердца инфаркт-лимитирующий эффект, наблюдаемый при ГП, не выявлялся при введении ингибитора iNOS S-метилизотиомочевина, и инфаркт-лимитирующее действие ГП не удавалось смоделировать у нокаутированных по гену *iNOS* животных [67]. Сходные данные были получены при применении неселективного ингибитора всех видов NOS L-NAME [13] и S-метилизотиомочевина [68] в отношении инфаркт-лимитирующего действия ГП. Представленные данные свидетельствуют о том, что NOS играет важную роль в кардиопротекторном эффекте ГП (см. рис. 2).

Выявлено участие гемоксигеназы-1 (HO-1) в реализации эффектов ГП. Инфаркт-лимитирующий эффект отсроченного прекодиционирования сопровождался увеличением содержания

мРНК HO-1 в миокарде крысы [53]. Цитопротекторное действие ГП развивалось параллельно с увеличением содержания HO-1 [40]. Показано, что ГП увеличивает входящий АТФ-чувствительный калиевый ток в кардиомиоцитах крыс [69] и морских свинок [70]. С открытием КАТР-каналов связан цитопротекторный эффект ГП: селективные ингибиторы митохондриальных каналов 5-гидроксидеканоат, саркоплазматических каналов HMR1098, неселективный ингибитор КАТР-каналов глибенкламид нивелировали цитопротекторный эффект раннего [45, 70] и отсроченного ГП [60]. 5-Гидроксидеканоат и глибенкламид устраняли инфаркт-лимитирующий эффект при отсроченном [68, 71] и раннем ГП [36] на модели инфаркта миокарда *in vivo*. Таким образом, открытие митохондриальных КАТР-каналов участвует в кардиопротекторном эффекте раннего и отсроченного ГП (см. рис. 2).

Подводя итог сказанному, можно сделать вывод о том, что в кардиопротекторном эффекте ГП участвуют внутриклеточные сигнальные киназы PKC, ERK1/2, PI3K, AKT, AMPK, p38, ферменты iNOS и HO-1, КАТР-каналы (см. рис. 2).

Роль белков теплового шока в кардиопротекторном эффекте ГП

ГП ассоциировано с повышением экспрессии HSP70 и HSP90: этот эффект наблюдали при ГП изолированного сердца крысы [72], при отсроченном ГП кардиомиоцитов крысы [39, 42]. Ингибитор HSP90 гелданамицин и угнетение экспрессии HSP90 с помощью siRNA полностью устраняли защитное действие ГП кардиомиоцитов H9c2 [42]. Можно предполагать, что HSP70 и HSP90 участвуют в цитопротекторном эффекте ГП, однако этот факт пока не подтвержден в исследованиях *in vivo*.

Роль факторов транскрипции в кардиопротекторном эффекте ГП

HIF-1α играет важную роль в кардио- и нейропротекторном эффектах хронической гипоксии [5, 73]. Мыши, несущие гипоморфную мутацию по гену пролил-4-гидроксилазы (фермент, разрушающий HIF-1α), показывают увеличение экспрессии фактора и повышение толерантности сердца к ИР [74]. HIF-1α является важным звеном защитного механизма ГП. Так, повышение его экспрессии выявлено при ГП неонатальных кардиомиоцитов крыс [34, 75–77]; отсроченное увеличение выживаемости кардиомиоцитов в условиях ИР, вызванное ГП, связано с ростом содержания HIF-1α [61]; ассоциация кардиопротективного эффекта ГП с повышением экспрессии HIF-1α в ткани миокарда подтверждена на изоли-

рованном сердце крыс [78]. Имеются данные, что ГП стимулирует экспрессию HIF-1 α в стволовых клетках сердца [47].

Nrf2 является важным регулятором экспрессии генов белков антиоксидантной защиты клетки [79]. Наблюдали его появление в цитоплазме и ядре клеток H9c2 при ГП, которое осуществляли 10-минутной гипоксией с последующей 30-минутной реоксигенацией [40]. Цитопротекторный эффект ГП нарастал параллельно с увеличением экспрессии Nrf2 и достигал максимума через 24 ч после ГП. При этом siRNA против Nrf2 отменяла цитопротекторный эффект ГП [80]. Транскрипционный фактор GATA-4 способствует выживанию клеток в неблагоприятных условиях за счет повышения экспрессии Bcl-2 и Bcl-X [81, 82]; ГП увеличивает содержание мРНК GATA-4 и связывание фактора с ДНК, этот эффект сопровождается повышением содержания указанных белков в миокарде [15].

Данные результаты демонстрируют, что активация HIF-1 α , Nrf2 и GATA-4 играет значимую роль в кардиопротекторном эффекте ГП (см. рис. 1, 2).

Кардиопротекторный эффект ГПост

Preconditionирующие воздействия показали высокую эффективность в экспериментальных исследованиях и при подготовке пациентов к плановым воздействиям с вероятным воздействием на миокард ишемии. Однако в отношении острого инфаркта миокарда применение этих методик не осуществимо, поскольку пациент поступает в стационар с признаками ишемии миокарда. В значительной мере снизить реперфузионное повреждение позволяют методы посткондиционирования миокарда, которые представляют собой ряд физиологических или фармакологических воздействий в начале реперфузии; эффективность ГПост экспериментально обоснована. Исследования на неонатальных кардиомиоцитах крыс показали, что воздействие тремя циклами реоксигенации (5 мин) и гипоксии (5 мин) непосредственно после длительной сублетальной гипоксии снижает гибель клеток по окончании реоксигенации, ослабляет окислительный стресс и перегрузку кардиомиоцитов кальцием [83–85]. В сходных исследованиях ГПост ингибировало генерацию митохондриальных АФК, снижало выраженность апоптоза, соотношение про- и антиапоптотических клеточных белков Bax/Bcl-2 в кардиомиоцитах [42, 86]. Эти данные подтверждены на кардиомиоцитах взрослых крыс, антинекротический эффект ГПост сопровождался снижением выраженности апоптоза и нитрозирующего стресса [87]. В исследовании на кардио-

миоцитах H9c2 обнаружено, что цитопротекторное действие ГПост связано с активацией HIF-1 α [88], iNOS [89].

При моделировании ГПост на изолированном сердце крысы четырьмя циклами реоксигенации (1 мин) и аноксии (1 мин) после глобальной ишемии (30 мин) во время начала реперфузии [90] оно уменьшало размер инфаркта на 34 % и улучшало восстановление сократительной функции во время реперфузии миокарда. Имеются данные о том, что ГПост может защищать микрососудистые эндотелиальные клетки дермы человека от летальной ИР [85].

Подводя итог, можно сказать, что ГПост защищает изолированные кардиомиоциты и изолированное сердце от повреждения, вызванного реоксигенацией. Вместе с тем следует отметить, что исследование эффектов ГПост *in vivo* на модели острой коронароокклюзии-реперфузии или на клетках пациентов *in situ* не проведены.

Нерешенные вопросы

Несмотря на многочисленные исследования, механизм ГП остается изучен недостаточно. В частности, остается открытым вопрос о рецепторной природе ГП. Известно, что апелин-13, глюкагоноподобный пептид-1, окситоцин, уроректин-2, адреномедуллин, предсердный натрийуретический пептид, пептид, связанный с геном кальцитонина, опиоидные пептиды, ангиотензин 1–7 через свои рецепторы повышают толерантность сердца к ИР [91–96]. Однако роль этих пептидов и их рецепторов в развитии ГП не изучалась.

Дискуссионным остается вопрос конечного эффектора ГП. Так, данные о важной роли транскрипционных факторов в реализации протекторного действия ГП [54] могут говорить об активации в миокарде синтеза белков *de novo*, что может быть конечным эффектором ГП. Однако в настоящее время не получено доказательств этой гипотезы, поскольку не проведены исследования с использованием ингибиторов синтеза белка, таких как циклогексимид и актиномицин D. Роль митохондрий как конечного эффектора ГП также недостаточно доказана. Так, митохондриальными структурами, влияющими на выживаемость клетки при ИР, являются кальций-активируемые калиевые каналы большой проводимости и пора переменной проницаемости митохондрий, для выявления их роли в протекторном действии ГП необходимо провести исследование с использованием ингибитора каналов хариботоксина и открывателя пор атрактилозида до и после ГП. В качестве конечного эффектора ГП можно было бы рассматривать сарколеммальные КАТР-кана-

лы. Однако доказательств этому предположению пока не получено.

В последние годы активно развивается направление исследований путей клеточной гибели (некроптоза, аутофагии, пироптоза, ферроптоза) в повреждении кардиомиоцитов при ИР; ключевые механизмы этих путей представляются перспективными мишенями для кардиопротекции. Однако исследований влияния ГП на механизмы клеточной гибели не проведено.

Важной проблемой экспериментальных исследований является возможность трансляции полученных результатов в клиническую практику. В этом отношении перспективным направлением является исследование феномена ГПост и его механизмов. К сожалению, этот феномен исследован недостаточно, не выявлено, способно ли ГПост защищать сердце от реоксигенационного повреждения на уровне всего организма, структурные и функциональные механизмы его действия практически не исследованы.

Заключение

Основными проявлениями ГП являются уменьшение размера инфаркта, улучшение сократительной функции при реперфузии и повышение толерантности эндотелиальных клеток к реоксигенационному повреждению. Рецепторы, сопряженные с Gi/o и Gq/11 (аденозиновые, апилиновые, мускариновые и никотиновые), участвуют в кардиопротекторном эффекте ГП. К его механизмам относится активация внутриклеточных киназных путей, связанных с HO-1, iNOS, PKC, PI3K, Akt, AMPK и p38. Считается, что в инфаркт-редуцирующий эффект ГП вовлечено образование АФК, однако ГП ингибирует окислительный стресс при летальной ИР. Цитопротекторное действие ГП также реализуется с участием HSP70 и HSP90. Имеются данные о роли эритропоэтина в отсроченном ГП, VEGF – в отсроченной активации ангиогенеза при ГП. HIF-1 α , Nrf2 и GATA-4 участвуют в кардиопротекторном эффекте ГП. Перспективным направлением для трансляционных исследований является ГПост, которое защищает изолированные кардиомиоциты и изолированное сердце от реоксигенационного повреждения, способно ингибировать апоптоз и нитрозирующий стресс кардиомиоцитов, уменьшает размер инфаркта и улучшает сократительную функцию изолированного сердца.

Список литературы / References

1. Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в ре-

альной клинической практике. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2022;37(3):75–82. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82

Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 Myocardial Infarction: Diagnostic Features in Real Clinical Practice. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):75–82. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82

2. Wang S., Zhang Y., Yuan W.C., Qi C.Y., Zhang H.X., Wang T.Q., Liu H.J., Li H.S., Tian Y.M., Wang S., Miao S.B., Zhang L.P., Guo H., Zhang X.J., Zhang Y., Ma H., Guan Y. A new mechanism of high-altitude adaptation reducing myocardium infarction: inhibiting inflammation-induced ubiquitin degradation of BKCa to enhance coronary vasodilation. *Basic. Res. Cardiol.* 2025;120(3):527–545. doi: 10.1007/s00395-025-01113-0

3. Ostadal B., Kolar F. Sixty years of heart research in the institute of physiology of the czech academy of sciences. *Physiol. Res.* 2024; 73(Suppl 1):S35–S48. doi: 10.33549/physiolres.935337

4. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74(5):1124–1136. doi: 10.1161/01.CIR.74.5.1124

5. Grund F., Sommerschild H., Kirkeboen K., Ilebakk A. Proarrhythmic effects of ischemic preconditioning in anesthetized pigs. *Basic Res. Cardiol.* 1997;92(6):417–425. doi: 10.1007/bf00796216

6. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Derkach I.A., Ma H., Zhang Y., Prasad N.R., Singh N., Fu F., Pei J., Sarybaev A., Sydykov A. The effect of an adaptation to hypoxia on cardiac tolerance to ischemia/reperfusion. *J. Biomed. Res.* 2023;37(4):230–254. doi: 10.7555/JBR.36.20220125

7. Shizukuda Y., Mallet R.T., Lee S.-C., Downey H.F. Hypoxic preconditioning of ischaemic canine myocardium. *Cardiovasc. Res.* 1992;26(5):534–542. doi: 10.1093/cvr/26.5.534

8. Shizukuda Y., Iwamoto T., Mallet R.T., Downey H.F. Hypoxic preconditioning attenuates stunning caused by repeated coronary artery occlusions in dog heart. *Cardiovasc. Res.* 1993;27(4):559–564. doi: 10.1093/cvr/27.4.559

9. Lasley R.D., Anderson G.M., Mentzer R.M. Ischaemic and hypoxic preconditioning enhance postischaemic recovery of function in the rat heart. *Cardiovasc. Res.* 1993;27(4):565–570. doi: 10.1093/cvr/27.4.565

10. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Семенцов А.С., Портниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Халиулин И.Г. Сравнительный анализ кардиопротекторной и антиаритмической эффективности раннего и позднего гипоксического preconditionирования. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2013;156(12):705–708.

- Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Krylatov A.V., Sementsov A.S., Portnichenko A.G., Podoksenov Yu.K., Khaliulin I.G. Comparative analysis of early and delayed cardioprotective and antiarrhythmic efficacy of hypoxic preconditioning. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;156(6):746–749. doi: 10.1007/s10517-014-2439-7
11. Mandel I.A., Podoksenov Y.K., Suhodolo I.V., An D.A., Mikheev S.L., Podoksenov A.Y., Svirko Y.S., Gusakova A.M., Shipulin V.M., Yavorovskiy A.G. Influence of hypoxic and hyperoxic preconditioning on endothelial function in a model of myocardial is-chemia-reperfusion injury with cardiopulmonary bypass (experimental study). *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(15):5336. doi: 10.3390/ijms21155336
12. Cave A.C., Adrian S., Apstein C.S., Silverman H.S. A model of anoxic preconditioning in the isolated rat cardiac myocyte. importance of adenosine and insulin. *Basic Res. Cardiol.* 1996;91(3):210–218. doi: 10.1007/BF00788907
13. Béguin P.C., Joyeux-Faure M., Godin-Ribuot D., Lévy P., Ribaut C. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J. Appl. Physiol.* 2005;99(3):1064–1069. doi: 10.1152/japplphysiol.00056.2005
14. Uchiyama T., Engelman R.M., Maulik N., Das D.K. Role of akt signaling in mitochondrial survival pathway triggered by hypoxic preconditioning. *Circulation.* 2004;109(24):3042–3049. doi: 10.1161/01.CIR.0000130647.29030.90
15. Park A.-M., Nagase H., Vinod Kumar S., Suzuki Y.J. Acute intermittent hypoxia activates myocardial cell survival signaling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;292(2):H751–H757. doi: 10.1152/ajpheart.01016.2006
16. Zheng H., Guo H., Hong Y., Zheng F., Wang J. The effects of age and resveratrol on the hypoxic preconditioning protection against hypoxia-reperfusion injury: studies in rat hearts and human cardiomyocytes. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015;48(3):375–381. doi: 10.1093/ejcts/ezu494
17. Sasaki H., Fukuda S., Otani H., Zhu L., Yamaura G., Engelman R.M. Hypoxic preconditioning triggers myocardial angiogenesis: A novel approach to enhance contractile functional reserve in rat with myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002;34(3):335–348. doi: 10.1006/jmcc.2001.1516
18. Švorc P., Bračková I. Preconditioning by hypoventilation increases ventricular arrhythmia threshold in wistar rats. *Physiol. Res.* 2003;52(4):409–416.
19. Cohen G., Shirai T., Weisel R.D., Rao V., Merante F., Tumiati L.C., Mohabeer M.K., Borger M.A., Li R.K., Mickle D.A. Optimal myocardial preconditioning in a human model of ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1998;98(19 Suppl):II184–II194.
20. Roleder T., Gołba K.S., Kunecki M., Malinowski M., Biernat J., Smolka G., Deja M.A. The co-application of hypoxic preconditioning and postconditioning abolishes their own protective effect on systolic function in human myocardium. *Cardiol. J.* 2013;20(5):472–477. doi: 10.5603/CJ.2013.0131
21. Рачок Л.В., Дубовик Т.А., Булгак А.Г., Островский Ю.П., Колядко М.Г., Бельская М.И., Русских И.И. Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в предоперационной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической кардиомиопатией. *Кардиология в Беларуси.* 2011;(4):28–45.
- Rachok L.V., Dubovik T.A., Bulgak, A.G., Ostrovsky Yu.P., Kolyadko M.G. Belskaya M.I., Russkikh I.I. Using intermittent normobaric hypoxic therapy in preoperative preparation for coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus.* 2011;(4):28–45.
22. Тутер Д.С., Комаров Р.Н., Глазачев О.С., Сыркин А.Л., Северова Л.П., Иванова Е.В., Копылов Ф.Ю. Применение интервальных гипоксически-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий. *Рос. кардиол. ж.* 2018;23(6):166–172. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-166-172
- Tuter D.S., Komarov R.N., Glazachev O.S., Syркин A.L., Severova L.P., Ivanova E.V., Kopylov F.Yu. Application of intervalic hypoxic-hyperoxic entrainment to prevention of intra and early postoperative complications in coronary bypass grafting. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(6):166–172. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-166-172
23. Мандель И.А., Подоксенов Ю.К., Михеев С.Л., Свирко Ю.С., Суходоло И.В., Шипулин В.М., Каменщиков Н.О., Ярошецкий А.И., Яворовский А.Г. Влияние гипоксическо-гипероксического preconditionирования на развитие периоперационных осложнений и транспорт кислорода в коронарной хирургии с применением искусственного кровообращения. *Анестезиол. и реаниматол.* 2018;63(1):38–45. doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-38-45
- Mandel I.A., Podoksenov Yu.K., Mikheev S.L., Svirko Yu.S., Sukhodolo I.V., Shipulin V.M., Kamenshchikov N.O., Yaroshetskiy A.I., Yavorovskiy A.G. The impact of hypoxic-hyperoxic preconditioning on the development of perioperative complications and oxygen transport in coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2018;63(1):38–45. [In Russian]. doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-38-45
24. Zhai X., Lawson C.S., Cave A.C., Hearse D.J. Preconditioning and post-ischaemic contractile dysfunction: the role of impaired oxygen delivery vs extracellular metabolite accumulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1993;25(7):847–857. doi: 10.1006/jmcc.1993.1094

25. Ren Z., Yang Q., Floten H.S., Furnary A.P., Yim A.P.C., He G.W. ATP-sensitive potassium channel openers may mimic the effects of hypoxic preconditioning on the coronary artery. *Ann. Thorac. Surg.* 2001;71(2):642–647. doi: 10.1016/S0003-4975(00)02392-4
26. Hong X.-Y., Hong X., Gu W.-W., Lin J., Yin W.-T. Cardioprotection and improvement in endothelial-dependent vasodilation during late-phase of whole body hypoxic preconditioning in spontaneously hypertensive rats via VEGF and endothelin-1. *Eur. J. Pharmacol.* 2019;842:79–88. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.10.033
27. Stray-Gundersen S., Massoudian S.D., Wojan F., Tanaka H., Lalande S. Hypoxic preconditioning reduces endothelial ischemia-reperfusion injury in older adults. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2022;323(5):R832–R838. doi: 10.1152/ajpregu.00200.2022
28. Rath G., Saliez J., Behets G., Romero-Perez M., Leon-Gomez E., Bouzin C., Vriens J., Nilius B., Feron O., Dessy C. Vascular hypoxic preconditioning relies on TRPV4-dependent calcium influx and proper intercellular gap junctions communication. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:2241–2249. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.252783
29. Wu X.-D.D., Zhang Z.-Y.Y., Sun S., Li Y.-Z.Z., Wang X.-R.R., Zhu X.-Q.Q., Li W.-H., Liu X.-H. Hypoxic preconditioning protects microvascular endothelial cells against hypoxia/reoxygenation injury by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Apoptosis.* 2013;18(1):85–98. doi: 10.1007/s10495-012-0766-6
30. Shirai T., Rao V., Weisel R.D., Ikonomidis J.S., Li R.-K., Tumiati L.C., Merante F., Mickle D.A. Preconditioning human cardiomyocytes and endothelial cells. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998;115(1):210–219. doi: 10.1016/s0022-5223(98)70459-3
31. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Sirotina M., Mukhomedyazyanov A.V., Kurbatov B.K., Boshchenko A.A., Ma H., Zhang Y., Fu F., Pei J., Azev V.N. Per-everzev V.A. Do reactive oxygen species damage or protect the heart in ischemia and reperfusion? Analysis on experimental and clinical data. *J. Biomed. Res.* 2023;37(4):255. doi: 10.7555/JBR.36.20220261
32. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 2018;1859(9):940–950. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.05.019
33. Cuong D.V., Warda M., Kim N., Park W.S., Ko J.H., Kim E., Han J. Dynamic changes in nitric oxide and mitochondrial oxidative stress with site-dependent differential tissue response during anoxic preconditioning in rat heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(3):1457–1465. doi: 10.1152/ajpheart.01282.2006
34. Guo H., Zheng H., Wu J., Ma H., Yu J., Yiliyaer M. The key role of microtubules in hypoxia preconditioning-induced nuclear translocation of HIF-1 α in rat cardiomyocytes. *PeerJ.* 2017;5:e3662. doi: 10.7717/peerj.3662
35. Deng Y.-Z., Xiao L., Zhao L., Qiu L.-J., Ma Z.-X., Xu X.-W., Liu H.-Y., Zhou T.-T., Wang X.-Y., Tang L., Chen H.-P. Molecular mechanism underlying hypoxic preconditioning-promoted mitochondrial translocation of DJ-1 in hypoxia/reoxygenation H9c2 cells. *Molecules.* 2019;25(1):71. doi: 10.3390/molecules25010071
36. Семенов А.С., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Бушов Ю.В., Лишманов Ю.Б. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте раннего гипоксического preconditionирования. *Рос. физиол. ж.* 2019;105(5):650–656. doi: 10.1134/S0869813919050091
37. Семенов А.С., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Маслов Л.Н. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования. *Регионар. кровообращ. и микроциркуляция.* 2021;20(2):87–91. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
38. Sementsov A.S., Naryzhnaya N.V., Sirotina M.A., Maslov L.N. The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2019;105(5):1–7. doi: 10.1134/S0869813919050091
39. Семенов А.С., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Маслов Л.Н. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования. *Регионар. кровообращ. и микроциркуляция.* 2021;20(2):87–91. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
40. Sementsov A.S., Naryzhnaya N.V., Sirotina M.A., Maslov L.N. The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2021;20(2):87–91. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
41. Huang Y.F., Gong K.Z., Zhang Z.G. Different roles of ERK(1/2) and P38 MAPK(Alpha/Beta) in cellular signaling during cardiomyocyte anoxia preconditioning. *Sheng Li Xue Bao = Acta Physiologica Sinica.* 2003;55(4):454–458. [In Chinese].
42. Pan Y.-X., Ren A.-J., Zheng J., Rong W.-F., Chen H., Yan X.-H., Wu C., Yuan W.-J., Lin L. Delayed cytoprotection induced by hypoxic preconditioning in cultured neonatal rat cardiomyocytes: role of GRP78. *Life Sci.* 2007;81(13):1042–1049. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.015
43. Huang X.-S., Chen H.-P., Yu H.-H., Yan Y.-F., Liao Z.-P., Huang Q.-R. Nrf2-dependent upregulation of antioxidative enzymes: a novel pathway for hypoxic preconditioning-mediated delayed cardioprotection. *Mol. Cell. Biochem.* 2014;385(1–2):33–41. doi: 10.1007/s11010-013-1812-6
44. Zhu H., Itoh K., Yamamoto M., Zweier J.L., Li Y. Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and Phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced cell injury. *FEBS Lett.* 2005;579(14):3029–3036. doi: 10.1016/j.febslet.2005.04.058
45. Tu R.-H., Li Q.-J., Huang Z., He Y., Meng J.-J., Zheng H.-L., Zhong G.-Q. Novel functional role of heat

- shock protein 90 in mitochondrial connexin 43-mediated hypoxic preconditioning. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;44(3):982–997. doi: 10.1159/000485399
43. Chen Y.Y., Xia Q. Evaluation of G(i/o) protein signal transduction pathway in cardioprotection of hypoxic preconditioning. *Sheng Li Xue Bao = Acta Physiologica Sinica.* 2000;52(2):93–97. [In Chinese].
44. Tani M., Suganuma Y., Takayama M., Hasegawa H., Shinmura K., Ebihara Y., Tamaki K. Low concentrations of adenosine receptor blocker decrease protection by hypoxic preconditioning in ischemic rat hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998;30(3):617–626. doi: 10.1006/jmcc.1997.0627
45. Michiko N., Kouichi T., Ken-ichi Y., Ken-ichiro K., Takeshi I., Makiko Y., Hiroyuki Y., Junichi H., Satoshi T. Involvement of adenosine receptor, potassium channel and protein kinase C in hypoxic preconditioning of isolated cardiomyocytes of adult rat. *Jpn. J. Pharmacol.* 1999;80(1):15–23. doi: 10.1254/jjp.80.15
46. Braczko F., Fischl S.R., Reinders J., Liedner H.R., Kleinbongard P. Activation of the nonneuronal cholinergic cardiac system by hypoxic preconditioning protects isolated adult cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2024;327(1):H70–H79. doi: 10.1152/ajpheart.00211.2024
47. Hou J., Wang L., Long H., Wu H., Wu Q., Zhong T., Chen X., Zhou C., Guo T., Wang T. Hypoxia preconditioning promotes cardiac stem cell survival and cardiogenic differentiation in vitro involving activation of the HIF-1 α /apelin/APJ axis. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):215. doi: 10.1186/s13287-017-0673-4
48. Суфианова Г.З., Шапкин А.Г., Хлесткина М.С., Мухомедзянов А.В., Горбунов А.С., Маслов Л.Н. Роль эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2023;38(2):51–56. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-51-56
- Sufianova G.Z., Shapkin A.G., Khlestkina M.S., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S., Maslov L.N. The role of erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance to impact of ischemia and reperfusion. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(2):51–56. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-51-56
49. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Воронков Н.С., Бушов Ю.В. Роль натрийуретических пептидов и эритропоэтина в регуляции толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии. Анализ экспериментальных и клинических данных. *Рос. физиол. ж.* 2019;105(1):24–35. doi: 10.1134/S0869813919010060
- Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsubulnikov S.Yu., Voronkov N.S., Bushov Yu.V. The role of natriuretic peptides and erythropoietin in the regulation of cardiac tolerance to the impact of ischemia and reperfusion. Analysis of experimental and clinical data. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2019;105(1):24–35. <https://doi.org/10.1134/S0869813919010060>
50. Wang R., Zhang Z., Xu Z., Wang N., Yang D., Liu Z.Z., Liao Q., Xia X., Chen C., Shou J., Li L., Wang W.E., Zeng C., Xia T., Wang H. Gastrin mediates cardioprotection through angiogenesis after myocardial infarction by activating the HIF-1 α /VEGF signalling pathway. *Sci. Rep.* 2021;11(1):15836. doi: 10.1038/s41598-021-95110-7
51. Voronkov N.S., Maslov L.N., Vyshlov E.V., Mukhomedzyanov A.V., Ryabov V.V., Derkachev I.A., Kan A., Gusakova S.V., Gombozhapova A.E., Pantelev O.O. Do platelets protect the heart against ischemia/reperfusion injury or exacerbate cardiac ischemia/reperfusion injury? The Role of PDGF, VEGF, and PAF. *Life Sci.* 2024;347:122617. doi: 10.1016/j.lfs.2024.122617
52. Heusch G. Treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury by ischemic and pharmacological preconditioning. *Compr. Physiol.* 2015;5(3):1123–1145. doi: 10.1002/cphy.c140075
53. Berger M.M., Huhn R., Oei G.T., Heinen A., Winzer A., Bauer I., Preckel B., Weber N.C., Schlack W., Hollmann M.W. Hypoxia induces late preconditioning in the rat heart in vivo. *Anesthesiology.* 2010;113(6):1351–1360. doi: 10.1097/ALN.0b013e-3181fce7ea
54. Karliner J.S., Honbo N., Epstein C.J., Xian M., Lau Y.-F.C., Gray M.O. Neonatal mouse cardiac myocytes exhibit cardioprotection induced by hypoxic and pharmacologic preconditioning and by transgenic overexpression of human Cu/Zn superoxide dismutase. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000;32(10):1779–1786. doi: 10.1006/jmcc.2000.1212
55. Yu H., Yang Z., Pan S., Yang Y., Tian J., Wang L., Sun W. Hypoxic preconditioning promotes the translocation of protein kinase C ϵ binding with caveolin-3 at cell membrane not mitochondrial in rat heart. *Cell Cycle.* 2015;14(22):3557–3565. doi: 10.1080/15384101.2015.1084446
56. Guo C., Pan X., Dou M., Wu J., Chen X., Wang B., Zhu R., Xu S., Peng W., Wu C., He S., Zhang S., Zhang Y., Jin S. The activated caveolin-3/M-opioid receptor complex drives morphine-induced rescue therapy in failing hearts. *Br. J. Pharmacol.* 2025;182(3):651–669. doi: 10.1111/bph.17326
57. Chen H.-P., He M., Xu Y.-L., Huang Q.-R., Zeng G.-H., Liu D., Liao Z.-P. Anoxic preconditioning up-regulates 14-3-3 protein expression in neonatal rat cardiomyocytes through extracellular signal-regulated protein kinase 1/2. *Life Sci.* 2007;81(5):372–379. doi: 10.1016/j.lfs.2007.05.026
58. Lu H.-S., Chen H.-P., Wang S., Yu H.-H., Huang X.-S., Huang Q.-R., He M. Hypoxic preconditioning up-regulates DJ-1 protein expression in rat heart-derived H9c2 cells through the activation of extracellular-regulated kinase 1/2 pathway. *Mol. Cell. Bi-*

ochem. 2012;370(1-2):231–240. doi: 10.1007/s11010-012-1414-8

59. Liu X., Wu X., Cai L., Tang C., Su J. Hypoxic preconditioning of cardiomyocytes and cardioprotection: phosphorylation of HIF-1 α induced by P42/P44 mitogen-activated protein kinases is involved. *Pathophysiology*. 2003;9(4):201–205. doi: 10.1016/S0928-4680(03)00006-3

60. Gong K.Z., Zhang Z.G., Li A.H., Huang Y.F., Bu P., Dong F., Liu J. ROS-mediated ERK activation in delayed protection from anoxic preconditioning in neonatal rat cardiomyocytes. *Chin. Med. J.* 2004;117(3):395–400.

61. Xu F.-F., Liu X.-H., Cai L.-R., Xu F.F., Liu X.H., Cai L.R. Role of hypoxia-inducible factor-1 α in the prevention of cardiomyocyte injury induced by hypoxic preconditioning. *Sheng Li Xue Bao = Acta Physiologica Sinica*. 2004;56(5):609–614. [In Chinese].

62. Zhang R., Li L., Yuan L., Zhao M. Hypoxic preconditioning protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation-induced cell apoptosis via sphingosine kinase 2 and FAK/AKT pathway. *Exp. Mol. Pathol.* 2016;100(1):51–58. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.11.025

63. Hu L., Zhou L., Wu X., Liu C., Fan Y., Li Q. Hypoxic preconditioning protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury through AMPK/eNOS/PGC-1 α signaling pathway. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7(11):7378–7388.

64. Wu X., Liu X., Zhu X., Tang C. Hypoxic preconditioning induces delayed cardioprotection through p38 MAPK-mediated calreticulin upregulation. *Shock*. 2007;27(5):572–577. doi: 10.1097/01.shk.0000246901.58068.a8

65. Zhu X.M., Liu X.H., Cai L.R., Xu F.F. Hypoxic preconditioning induces endoplasmic reticulum stress-related cardioprotection mediated by p38 mitogen-activated protein kinase. *Sheng Li Xue Bao = Acta Physiologica Sinica*. 2006;58(5):463–470. [In Chinese].

66. Sementsov A.S., Maslov L.N., Bushov Y.V. Cardioprotective effect of the adaptive phenomenon of early hypoxic preconditioning and its pharmacological imitation. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(4):468–473. doi: 10.1007/s11055-019-00757-5

67. Xi L., Tekin D., Gursoy E., Salloum F., Levasseur J.E., Kukreja R.C. Evidence that NOS2 acts as a trigger and mediator of late preconditioning induced by acute systemic hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002;283(1):H5–H12. doi: 10.1152/ajpheart.00920.2001

68. Cuong D. van, Kim N., Youm J.B., Joo H., Warda M., Lee J.-W.W., Won S.P., Kim T., Kang S., Kim H., Han J. Nitric oxide-CGMP-protein kinase G signaling pathway induces anoxic preconditioning through activation of ATP-sensitive K⁺ channels in rat hearts. *Am.*

J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006;290(5):H1808–H1817. doi: 10.1152/ajpheart.00772.2005

69. Zhuang J.G., Zhang Y., Zhou Z.N. Hypoxic preconditioning upregulates KATP channels through activation of protein kinase C in rat ventricular myocytes. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000;21(9):845–849.

70. Zhu Z., Li Y.-L., Li D.-P., He R.-R. Effect of anoxic preconditioning on ATP-sensitive potassium channels in guinea-pig ventricular myocytes. *Pflügers Arch.* 2000;439(6):808–813. doi: 10.1007/s004249900200

71. Colantuono G., Tiravanti E.A., di Venosa N., Cazzato A., Rastaldo R., Cagiano R., D'Agostino D., Federici A., Fiore T. Hyperoxia confers myocardial protection in mechanically ventilated rats through the generation of free radicals and opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2008;35(1):64–71. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04745.x

72. Honma Y., Tani M., Takayama M., Yamamura K., Hasegawa H. Aging abolishes the cardioprotective effect of combination heat shock and hypoxic preconditioning in reperfused rat hearts. *Basic Res. Cardiol.* 2002;97(6):489–495. doi: 10.1007/s003950200054

73. Burtscher J., Citherlet T., Camacho-Cardenosa A., Camacho-Cardenosa M., Raberin A., Krumm B., Hohenauer E., Egg M., Lichtblau M., Müller J., Rybníková E.A., Gatterer H., Debevec T., Baillieux S., Manfredelli G., Behrendt T., Schega L., Ehrenreich H., Millet G.P., Gassmann M., Schwarzer C., Glazachev O., Girard O., Lalande S., Hamlin M., Samaja M., Hüfner K., Burtscher M., Panza G., Mallet R.T. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *J. Physiol.* 2024;602(21):5757–5783. doi: 10.1113/JP285230

74. Hyvärinen J., Hassinen I.E., Sormunen R., Mäki J.M., Kivirikko K.I., Koivunen P., Myllyharju J. Hearts of hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase-2 hypomorphic mice show protection against acute ischemia-reperfusion injury. *J. Biol. Chem.* 2010;285(18):13646–13657. doi: 10.1074/jbc.M109.084855

75. Rane S., He M., Sayed D., Vashistha H., Malhotra A., Sadoshima J., Vatner D.E., Vatner S.F., Abdellatif M. Downregulation of MiR-199a derepresses hypoxia-inducible factor-1 α and sirtuin 1 and recapitulates hypoxia preconditioning in cardiac myocytes. *Circ. Res.* 2009;104(7):879–886. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.193102

76. Rane S., He M., Sayed D., Yan L., Vatner D., Abdellatif M. An antagonism between the AKT and beta-adrenergic signaling pathways mediated through their reciprocal effects on MiR-199a-5p. *Cell. Signal.* 2010;22(7):1054–1062. doi: 10.1016/j.cell-sig.2010.02.008

77. Wang J., Maimaitili Y., Zheng H., Yu J., Guo H., Ma H.-P., Chen C.-L. The influence of rapamycin on the early cardioprotective effect of hypoxic

- preconditioning on cardiomyocytes. *Arch. Med. Sci.* 2017;4(4):947–955. doi: 10.5114/aoms.2016.59712
78. Wasserfuhr D., Cetin S.M., Yang J., Freitag P., Frede S., Jakob H., Massoudy P. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008;378(1):27–32. doi: 10.1007/s00210-008-0303-x
79. Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Mazes of Nrf2 regulation. *Biochemistry (Mosc.)*. 2017;82(5):556–564. doi: 10.1134/S0006297917050030
80. Yan Y.-F., Chen H.-P., Huang X.-S., Qiu L.-Y., Liao Z.-P., Huang Q.-R. DJ-1 mediates the delayed cardioprotection of hypoxic preconditioning through activation of Nrf2 and subsequent upregulation of antioxidative enzymes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2015;66(2):148–158. doi: 10.1097/FJC.0000000000000257
81. Aries A., Paradis P., Lefebvre C., Schwartz R.J., Nemer M. Essential role of GATA-4 in cell survival and drug-induced cardiotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101(18):6975–6980. doi: 10.1073/pnas.0401833101
82. Kobayashi S., Lackey T., Huang Y., Bisping E., Pu W.T., Boxer L.M., Liang Q. Transcription factor GATA4 regulates cardiac *BCL2* gene expression *in vitro* and *in vivo*. *FASEB J*. 2006;20(6):800–802. doi: 10.1096/fj.05-5426fje
83. Sun H.-Y., Wang N.-P., Kerendi F., Halkos M., Kin H., Guyton R.A., Vinten-Johansen J., Zhao Zh.-Q. Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca^{2+} overload. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;288(4):H1900–H1908. doi: 10.1152/ajpheart.01244.2003
84. Xu F.F., Liu X.H., Zhang Z.Y., Cai L.R. Cardioprotective mechanism of calreticulin up-regulation induced by hypoxic postconditioning. *Sheng Li Xue Bao = Acta Physiologica Sinica*. 2009;65(3):293–300. [In Chinese].
85. Zhang X., Cheng L., Xu L., Zhang Y., Yang Y., Fu Q., Mi W., Li H. The LncRNA, H19 mediates the protective effect of hypoxia preconditioning against hypoxia-reoxygenation injury to senescent cardiomyocytes by targeting microRNA-29b-3p. *Shock*. 2019;52(2):249–256. doi: 10.1097/SHK.0000000000001213
86. Tu R.H., Chen L., Zhong G.Q., Zeng Z.Y., Li Q.J., He Y., He Y., Li J.-Y. The effect of mitochondrial oxidative stress and the expression of Bcl-2 and Bax proteins on cardiomyocyte apoptosis during hypoxia postconditioning. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi = Chinese Journal of Cardiology*. 2012;40(6):516–521. [In Chinese].
87. Wang H.-C., Zhang H.-F., Guo W.-Y., Su H., Zhang K.-R., Li Q.-X., Yan W., Ma X.L., Lopez B.L., Christopher T.A., Gao F. Hypoxic postconditioning enhances the survival and inhibits apoptosis of cardiomyocytes following reoxygenation: role of peroxynitrite formation. *Apoptosis*. 2006;11(8):1453–1460. doi: 10.1007/s10495-006-7786-z
88. Zhao H.X., Li X.Y., Yao H., Wu Y., Yang R., Zhao R.R., Liu H.R. The up-regulation of hypoxia inducible factor-1alpha by hypoxic postconditioning reduces hypoxia/reoxygenation-induced injury in heart-derived H9c2 cells. *Sheng Li Xue Bao = Acta Physiologica Sinica*. 2013;65(3):293–300. [In Chinese].
89. Zhao H., Yang R., Shi Y., Yang W., Zeng Q., Zhao G., Wang X. Up-regulation of iNOS by hypoxic postconditioning inhibits H9c2 cardiomyocyte apoptosis induced by hypoxia/re-oxygenation. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2015;47(7):516–521. doi: 10.1093/abbs/gmv043
90. Zálešák M., Kura B., Graban J., Farkašová V., Slezák J., Ravingerová T. Molecular hydrogen potentiates beneficial anti-infarct effect of hypoxic postconditioning in isolated rat hearts: a novel cardioprotective intervention. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017;95(8):888–893. doi: 10.1139/cjpp-2016-0693
91. Krylatov A.V., Tsibulnikov S.Y., Mukhomedyanov A.V., Boshchenko A.A., Goldberg V.E., Jaggi A.S., Erben R.G., Maslov L.N. The role of natriuretic peptides in the regulation of cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and postinfarction heart remodeling. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021;26(2):131–148. doi: 10.1177/107424842095224.
92. Popov S.V., Prokudina E.S., Mukhomedyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Ma H., Zurnanova J.M., der Ven P.F.M.V., Maslov L.N. Cardioprotective and vasoprotective effects of corticotropin-releasing hormone and urocortins: receptors and signaling. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021;26(6):575–584. doi: 10.1177/1074248420985301
93. Popov S.V., Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Azev V.N., Khlestkina M.S., Sufianova G.Z. Apelin is a prototype of novel drugs for the treatment of acute myocardial infarction and adverse myocardial remodeling. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):1029. doi: 10.3390/pharmaceutics15031029
94. Boshchenko A.A., Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Zhuravleva O.A., Slidnevskaya A.S., Naryzhnaya N.V., Zinovieva A.S., Ilinykh P.A. Peptides are cardioprotective drugs of the future: the receptor and signaling mechanisms of the cardioprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(9):4900. doi: 10.3390/ijms25094900
95. Derkachev I.A., Popov S.V., Maslov L.N., Mukhomedyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Gorbunov A.S., Kan A., Krylatov A.V., Podoksenov Y.K., Stepanov I.V., Gusakova S.V., Fu F., Pei J.-M. Angiotensin 1–7 increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and mitigates adverse remodeling of the heart – The signaling mechanism. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2024;38(3):489–501. doi: 10.1111/fcp.12983
96. Jankowski M., Broderick T.L., Gutkowska J. The role of oxytocin in cardiovascular protection. *Front. Psychol.* 2020;11:2139. doi: 10.3389/fpsyg.2020.02139

Сведения об авторах:

Нарыжная Наталья Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2264-1928, e-mail: natalynar@yandex.ru

Граб Александр Евгеньевич, ORCID: 0009-0005-7528-3476, e-mail: alieksandr.grab.2000@mail.ru

Мухомедзянов Александр Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1808-556X, e-mail: sasha_m91@mail.ru

Латонов Владислав Русланович, ORCID: 0009-0002-5073-9543, e-mail: latonovvr@mail.ru

Маслов Леонид Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6020-1598, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Information about the authors:

Natalia V. Naryzhnaya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2264-1928, e-mail: natalynar@yandex.ru

Alexandr E. Grab, ORCID: 0009-0005-7528-3476, e-mail: alieksandr.grab.2000@mail.ru

Alexandr V. Mukhomedyanov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1808-556X,

e-mail: sasha_m91@mail.ru

Vladislav R. Latonov, ORCID: 0009-0002-5073-9543, e-mail: latonovvr@mail.ru

Leonid N. Maslov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6020-1598,

e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 20.10.2025

После доработки 12.11.2025

После повторной доработки 14.07.2026

Принята к публикации 14.07.2026

Received 20.10.2025

Revision received 12.11.2025

Second revision received 14.07.2026

Accepted 14.07.2026

Методы изучения трансмиграции моноцитов в норме и при патологии

В.А. Солнцев, Р.В. Плотницкий, В.А. Маркелов, К.В. Данилко

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России,
Институт фундаментальной медицины
450008, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 47

Резюме

Цель работы – анализ современных методов изучения миграции моноцитов из кровеносных сосудов в ткани *in vitro* и *in vivo*. **Материал и методы.** В базе данных Pubmed отобрано 59 источников по ключевым запросам, связанным с миграцией моноцитов и лейкоцитов. Критерием отбора было описание процесса перемещения моноцитов (трансмиграции) через эндотелиальный барьер *in vitro* или *in vivo*. **Результаты и их обсуждение.** Обобщены механизмы трансмиграции моноцитов. Проведено сравнение методов исследования миграции *in vitro* (камера Бойдена, μ -слайды, микрофлюидные системы) по ряду критериев. Камера Бойдена является наиболее простым и распространенным методом, широко применяется для тестирования действия терапии на моноциты. Наблюдение трансмиграции в реальном времени возможно при использовании миграционных ячеек клеточного анализа в реальном времени, μ -слайдов с полем для наблюдения, что широко применяется для оценивания морфологических свойств клеток. Микрофлюидные системы позволили создать сложные системы, способные имитировать кровеносную сеть, однако данный метод не стандартизирован и сложен при изготовлении в лабораторных условиях. Для оценки репрезентативности экспериментальных моделей приведены данные по изучению миграции *in vivo* – флуоресцентное мечение клеток, ядерная томография, биолюминесценция. **Заключение.** В обзоре объединены современные представления о механизмах миграции моноцитов и их моделировании *in vitro* и *in vivo*. Описаны критерии оценки модельных систем, их преимущества, недостатки и возможности применения в исследованиях и при терапии заболеваний.

Ключевые слова: трансмиграция, моноциты, клеточная миграция, воспаление, микрофлюидика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке программы развития Башкирского государственного медицинского университета «Приоритет-2030».

Автор для переписки. Солнцев В.А., e-mail: vadim.solncev@inbox.ru, vasolncev@bashgmu.ru

Для цитирования. Солнцев В.А., Плотницкий Р.В., Маркелов В.А., Данилко К.В. Методы изучения трансмиграции моноцитов в норме и патологии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):53–64. doi: 10.18699/SSMJ20260505

Methods of studying monocyte transmigration in norm and pathology

V.A. Solntsev, R.V. Plotnitsky, V.A. Markelov, K.V. Danilko

Bashkir State Medical University, Institute of Fundamental Medicine
450008, Ufa, Zaki Validi st., 47

Abstract

The aim of the work is to analyze modern methods of studying the migration of monocytes from blood vessels to tissues. **Material and methods.** 59 sources were selected in the Pubmed database by key queries related to the migration of monocytes and leukocytes. The selection criterion was the description of the process of the movement of monocytes (transmigration) through the endothelial barrier *in vitro* or *in vivo*. **Results and discussion.** The mechanisms of monocyte transmigration are summarized. A comparison of *in vitro* (Boyden chamber, μ -slides, microfluidic systems) methods of studying migration was carried out according to a number of criteria. The Boyden chamber is the simplest and most common method, widely used to test the effect of therapy on monocytes. Real-time transmigration observation is possible using real-time cell assay migration cells and μ -slides with a viewing field, which is widely used to evaluate cell

morphological properties. Microfluidic systems have enabled the creation of complex systems capable of mimicking the circulatory system; however, this method is not standardized and is complex to manufacture in laboratory conditions. To assess the representativeness of the experimental models, data on the study of *in vivo* migration are presented – fluorescent labeling of cells, nuclear tomography, bioluminescence. **Conclusions.** The review combines modern ideas about the mechanisms of monocyte migration and their modeling *in vitro* and *in vivo*. The criteria for evaluating model systems, their advantages, disadvantages, and possibilities of application in research and in therapy of diseases are described.

Key words: transmigration, monocytes, cell migration, inflammation, microfluidics.

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

Financing. The work was carried out with the financial support of the development program of the Bashkir State Medical University “Priority-2030”.

Correspondence author. Solntsev V.A., e-mail: vadim.solncev@inbox.ru, vasolncev@bashgmu.ru

Citation. Solntsev V.A., Plotnitsky R.V., Markelov V.A., Danilko K.V. Methods of studying monocyte transmigration in norm and pathology. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):53–64. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260505

Введение

Моноциты представляют собой небольшую популяцию лейкоцитов (до 4 % у мышей и 10 % у людей от их общего количества), созревающую, как и все лейкоциты, в красном костном мозге. Моноциты имеют невысокую продолжительность жизни, не превышающую двое суток в кровотоке [1]. Клетки могут депонироваться в различных органах, например, в печени, селезенке, и способны избирательно мигрировать к очагу воспаления [2]. Выделяют несколько субпопуляций: классические, промежуточные и неклассические моноциты. У человека высокая экспрессия CD14 указывает на классическую субпопуляцию моноцитов, CD16 – на неклассическую субпопуляцию, одновременная экспрессия обоих маркеров – на промежуточную субпопуляцию. Мышиный лимфоцитарный антиген-6 (Ly6C) высоко экспрессируется на классических моноцитах и слабо представлен на промежуточных и неклассических. Считается, что субпопуляция Ly6Chigh соответствует классическим моноцитам человека CD14⁺⁺CD16⁻, Ly6Clow – неклассической субпопуляции CD14⁺CD16⁺⁺, однако они имеют некоторые различия в функциональном поведении и экспрессии генов, связанных с разделением на субпопуляции, что затрудняет прямое соотношение результатов экспериментов [3].

Клеточная трансмиграция, или диапедез (движение через эндотелиальные барьеры кровеносных сосудов), – процесс, ключевой для формирования иммунного ответа, привлечения клеток в очаг инфекции или воспаления, ремоделирования и восстановления ткани после повреждения. Моноциты в условиях воспаления приобретают способность проникать через эндотелиальный слой кровеносных сосудов, где они дифференци-

руются в дендритные клетки и макрофаги. Однако среди первых мигрирующих в ткань клеток обнаружены неклассические моноциты, которые запускают воспалительный каскад миграции классических моноцитов, но при этом не дифференцируются в макрофаги [4]. В нормальном состоянии организма моноциты из сосудистого русла чаще всего элиминируются в результате апоптоза, а размножение и восстановление погибших клеток в ткани происходят за счет первичных тканевых макрофагов [5]. Для заживления повреждений в ткань также могут проникать фибробласты [6] и мезенхимальные стволовые клетки [7].

В здоровом организме трансмиграция моноцитов и иных иммунных клеток происходит в ответ на инфекционный агент. Накапливающиеся дифференцированные моноциты, дендритные клетки представляют антигены для прибывающих лимфоцитов, которые вырабатывают антитела, распознают и уничтожают отмеченные ими клетки. Макрофаги совместно с мезенхимальными стволовыми клетками и фибробластами в ткани способствуют ремоделированию ткани, удалению апоптотических тел, стимулируют ангиогенез для заживления тканей. Нарушение подавления воспаления сопровождается избыточное привлечение клеток, которое запускает порочный круг хронического воспаления. В данных условиях макрофаги могут повреждать здоровые ткани и отвечать иммунной реакцией на собственные клеточные фрагменты [8]. Широко известны патологические состояния, вызванные накоплением моноцитов в очаге воспаления: атеросклероз, ревматоидный артрит, бронхиальная астма [9], преодоление гематоэнцефалического барьера моноцитами при ВИЧ-инфекции [10, 11], нейроде-

генеративные заболевания [12], а также метастазирование опухоли [13].

Понимание механизма трансмиграции и ключевых участников этого процесса позволяет эффективно лечить заболевания, связанные с увеличенной проницаемостью эндотелия и избыточным накоплением провоспалительных цитокинов. Однако проведение терапии может быть сопряжено с большим числом побочных эффектов, что требует валидации эффективности терапевтических процедур. Применение модельных систем *in vitro* позволяет с меньшими затратами времени и средств тестировать лекарственные препараты для лечения различных патологических состояний, а также сократить использование подопытных животных. В то же время для того, чтобы убедиться в релевантности полученных данных и показать, что подобные процессы способны происходить в живом организме, необходимо применение методов прижизненного наблюдения, например окрашивания и интравитальной микроскопии. К данному направлению также можно отнести различные виды реконструктивной томографии.

Материал и методы

В базе данных Pubmed было отобрано 59 источников литературы по следующим запросам: «monocyte transmigration AND inflammation», «monocyte adhesion microfluidics», «monocyte transmigration (Title/Abstract)», «monocyte migration AND endothelial cells AND HIV», «monocyte transmigration AND HIV», «monocyte migration AND microfluidics», «leukocyte migration AND microfluidic platform AND inflammation», «monocyte transmigration AND flow», «macrophage AND microfluidic platform», «leukocyte migration and methods *in vivo* imaging inflammation», «monocyte migration AND methods *in vivo* imaging inflammation», «macrophage migration methods *in vitro* review». Критерием для отбора статей являлось наличие описания перемещения моноцитов через эндотелиальный барьер или общее перемещение клеток в моделях и живых организмах. При отборе исключались статьи, не рассматривающие процесс перемещения клеток.

Механизмы миграции моноцитов в кровеносном русле

Передвижение клеток является одним из фундаментальных свойств живых организмов. Процесс движения происходит в результате полимеризации актина на ведущем крае клетки и деполимеризации на отстающем крае, или урободе. Миграционную клеточную активность делят

на спонтанное и хемотаксическое перемещение (хемотаксис). Любое клеточное движение как явление связано с распознаванием полярности клетки и спонтанным генерированием сигналов [14]. Спонтанное движение подробно описано в обзоре [15]. Вкратце данное явление проявляется как взаимодействие нескольких групп белков, образующих метаболические пути: Rat sarcome virus G/phosphoinositide 3-kinase (RasG/D-PI3K), Rat sarcome virus C/TOR complex 2 (RasC-TorC2), Ras-related protein 1/cGMP (Rap1/cGMP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (PLA2). Нарушение регуляции баланса между активированной и деактивированной формами Ras является характерным признаком опухолевого перерождения клетки и, соответственно, увеличения спонтанного движения [16]. Более известно направленное, или хемотаксическое, движение. Доставка моноцитов в область воспаления происходит под действием потока в градиенте одного или нескольких хемоаттрактантов. Клеточные сенсоры на поверхности моноцита воспринимают сигнал и способствуют полимеризации актина со стороны полученного сигнала. При использовании концентраций хемоаттрактанта, насыщающих большинство рецепторов, или высокой специфичности последних поведение клетки детерминировано. В то же время низкие концентрации стимулируют множество возможных перемещений. Эти реакции могут происходить по пути как хемотаксиса, так и спонтанной миграции [17].

Поскольку в кровеносном русле движение клеток происходит в ламинарном потоке, лейкоциты движутся с характерной для данного участка скоростью. Замедление скорости потока или расширение просвета сосудов повышает способность лейкоцитов к экстравазации [17]. Стадии трансмиграции предшествует стадия роллинга, во время которой происходит сближение и взаимодействие моноцита с поверхностными факторами эндотелия. Наличие белков плотных контактов, таких как молекула межклеточной адгезии-1 (inter-cellular adhesion molecule 1, ICAM1) и Р-селектин, существенно облегчает сближение и способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию [18]. Огромное значение в трансмиграции играют такие молекулы, как молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM1) [19], CD99 [20], белки семейства молекул адгезии межклеточных соединений (junction-adhesion molecule, JAM) [21], VE-кадгерин [3].

Регуляция процесса трансмиграции моноцитов

Трансммиграцию регулируют как моноциты, так и эндотелиальные клетки. Профиль экспрессии генов циркулирующих моноцитов значительно изменяется в зависимости от условий (конститутивные и воспалительные). Адгезия моноцитов к эндотелиальным клеткам запускает регуляцию миграционно-специфических генов и инициирует изменения в сторону более дифференцированного фенотипа. После диапедеза моноцитов через активированные эндотелиальные клетки экспрессия 489 генов повышается, а 203 генов, наоборот, снижается. Среди высокорегулируемых генов отмечены моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), также называемый C-C motif ligand 2 (CCL2), и MCP-3, или CCL7, которые привлекают моноциты. Другие регуляторные гены, которые были идентифицированы, в основном участвуют в иммунном ответе и ингибировании апоптоза. В совокупности эти данные показывают, что трансмиграция способствует привлечению моноцитов и ингибирует их апоптоз для дифференцировки клеток в фенотипы макрофагов или дендритных клеток [22]. Кроме того, взаимодействие клапанных эндотелиальных клеток с моноцитами в условиях нормального уровня глюкозы приводило к повышению экспрессии вазодилатор-стимулированного фосфопротеина (vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP), Rho-ассоциированной протеинкиназы, содержащей спирально-свернутую структуру (Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1, ROCK1), интегрина $\beta 2$ и активации киназ семейства PI3K, снижению экспрессии белков фокальной адгезии (focal adhesion kinase, FAK), паксиллина и функциональных белков клаудина-5 и кадгерина-5, в условиях высокого содержания глюкозы – к более выраженной активации сигнального пути PI3K, существенному снижению экспрессии функциональных белков (FAK, кавеолина-1 и паксиллина) и увеличению экспрессии E-селектина, к уменьшению экспрессии интегринов $\alpha 1$, $\alpha 5$, αV , $\alpha V\beta 5$, $\alpha 5\beta 1$ и кадгерина-2. Эти изменения в экспрессии генов и белков сопровождались дезорганизацией цитоскелета, изменением функциональных комплексов, низкой адгезией клапанных эндотелиальных клеток к внеклеточному матриксу, повышению проницаемости, усилению адгезии и трансмиграции моноцитов [23].

Различия субпопуляций также играют важную роль в трансмиграции. Так, наличие на поверхности эндотелия фракталкина усиливает миграцию и адгезию проангиогенных моноцитов [24], а иммунные комплексы с интерфероном γ и ре-

цептором Fc-области гамма-иммуноглобулина с низкой аффинностью (low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor III, Fc γ RIII), также называемым кластером дифференцировки 16 (cluster of differentiation 16, CD16), замедляют ее [25, 26]. На трансмиграцию влияют многочисленные метаболические пути. В частности, повышение уровня глюкозы [27] и внутриклеточного кальция [28] способствует экстравазации. Липопротеины низкой плотности (ЛНП) вызывают преобразование моноцитов в пенистые клетки, что нарушает их трансмиграционную активность [29], а также усиливают экспорт холестерина в клетки и толерантность к воспалительным стимулам [30]. Накопление липидов может происходить за счет их захвата из внешней среды при помощи скавенджер-рецепторов, в отсутствие последних – за счет внутриклеточного синтеза в условиях воспаления [30, 31]. Наличие адипонектина является протективным фактором, поскольку данный гормон связывает CCL2 и подавляет рекрутирование моноцитов в очаг воспаления [32].

Дифференцировка макрофагов в условиях хронического воспаления, как уже отмечалось, приводит к патологическому изменению ткани. В отсутствие усугубляющих обстоятельств воспаление разрешается в результате эффероцитоза. Прекращение механизма накопления лейкоцитов в очаге воспаления на восстановление целостности ткани и разрушение апоптотических отложений происходит при взаимодействии противовоспалительных нейтрофилов и тканевых макрофагов [33]. Однако сам процесс восстановления может происходить с дефектом, и тогда воспаление принимает вид аутоиммунной реакции [9]. Наличие хронического воспаления усугубляет картину заболевания из-за порочного круга, привлекающего к очагу поражения все больше моноцитов, продуцирующих факторы воспаления, из-за чего требуется постоянная поддержка пациентов.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения о регуляции трансмиграции моноцитов уже находят свое применение в медицине. Так, создав и применив пептидный аналог второй цепи окклюдина (важного фактора, определяющего трансмиграционную активность моноцитов [34]), исследователи смогли снизить их экстравазацию [35]. Наличие нейтрофилов в условиях воспаления способствует работе нейтрофильной эластазы, сопровождающей инфильтрацию ткани моноцитами [36]. Применение ее ингибитора антиплазмина альфа-2 позволило ускорить заживление тканей за счет антифибринолитической активности [37]. Однако следует учесть, что снижение фибринолитической активности повышает вероятность инфаркта при атеросклерозе [38].

Таким образом, понимание процессов трансмиграции позволяет использовать комплексный подход для терапии каждого индивидуального случая и тем самым снизить развитие побочных эффектов.

Методы изучения миграции моноцитов *in vitro*

Для изучения процессов трансмиграции и моделирования различных состояний кровеносных сосудов в исследовательской практике широко применяют методы *in vitro*. Для того чтобы демонстрировать релевантные результаты, существующие методы изучения миграции лейкоцитов должны удовлетворять нескольким критериям [39]: не иметь пассивного движения клеток, чтобы гарантировать, что любое изменение в положении клеток связано с их активным движением; при тестировании растворимых факторов подтвердить, что они достаточно локализованы в экспериментальной камере; иметь возможность контролировать градиенты концентрации хемоаттрактантов от их источника до попадания в клетки, особенно путем предотвращения конвекционных течений; обеспечить клеткам возможность двигаться как к источнику хемоаттрактанта, так и от него в однородной среде; показать, что при использовании тест-объекта можно отличить активную миграцию клеток от их захвата вокруг данного объекта в результате случайного движения; не допускать ошибок в пробоподготовке и количестве внесенного образца. Метод, который мог бы удовлетворить все данные требования, можно было бы назвать «идеальным». Однако на данный момент существующие методы имеют ряд недостатков (табл. 1)

Изучение хемотаксиса лейкоцитов существенно продвинулось после изобретения трансмиграционной ячейки, получившей название камеры Бойдена (рисунок а), на данный момент – наиболее распространенного инструмента для изучения миграции клеток *in vitro*. Принцип работы камеры основан на разделении двух компартментов, верхнего (для клеток) и нижнего (для хемоаттрактанта), при помощи пористой мембраны. Клетки, способные к хемотаксису, перемещаются через поры мембраны в нижнюю камеру, стремясь к более высокой концентрации хемоаттрактанта [47]. Метод создает стабильный градиент концентрации, что важно при оценке влияния хемотаксиса на миграцию клетки. Поскольку мембрана является труднопреодолимой преградой, то трансмиграция в нижнюю камеру является результатом активного перемещения клетки. Простота устройства позволяет легко масштабировать миграционные потоки, что, однако, тре-

бует большого расхода хемоаттрактанта и среды. Данный метод применили для оценки миграции при воздействии ламининов эндотелия [40], ЛНП [29], образования пенистых клеток в условиях хронического воспаления [31], определения роли адипонектина в привлечении моноцитов [32].

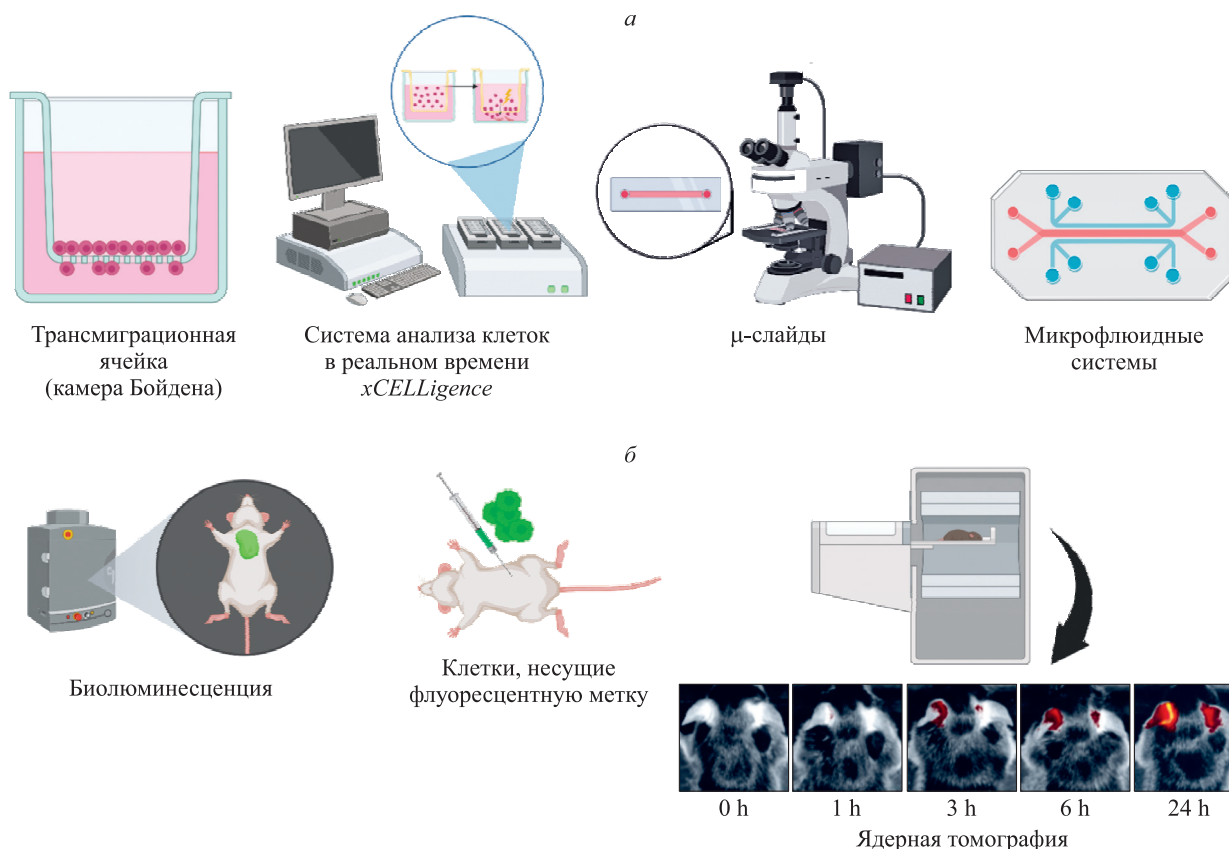
Продолжением идеи изучения миграции стали ячейки клеточного анализа в реальном времени xCELLigence [41]. Однако в данных устройствах нельзя создать несколько градиентов, в котором стало бы возможно исследовать мультифакторную миграцию под действием нескольких хемоаттрактантов. Кроме того, эти конструкции не способны обеспечить движение в обоих направлениях при наблюдении. Наиболее удачным методом, удовлетворяющим этим требованиям, в относительно простой конструкции стали μ -слайды. Имея все те же преимущества, что и трансмиграционные ячейки xCELLigence (за исключением простоты масштабирования, что связано с усложнением конструкции), μ -слайды имеют зону для наблюдения шириной 1 мм, что дает возможность клеткам перемещаться естественным образом, а исследователю – наблюдать за каждой конкретной клеткой. Данный метод применялся для оценки гаптокинеза к CD16 [26], наблюдения трансмиграции проангиогенных популяций моноцитов под воздействием воспаления [42].

На следующем этапе развития методов изучения миграции появились микрофлюидные системы, в которых клетки движутся по трехмерной конструкции, изготовленной чаще всего из полидиметилсилоксана. Их главным преимуществом является возможность изменять размеры каналов для миграции, а также создавать любые конфигурации сообщения между сосудами для моделирования возможных условий. Однако данный метод, в свою очередь, сопряжен с определенными сложностями в изготовлении конструкций, а также с трудом поддается стандартизации. Микрофлюидные системы применялись для изучения адгезии моноцитов в модельном сосуде с различными параметрами [22], воздействия хемотаксиса на скорость перемещения моноцитов и нахождения оптимального пути [25], оценки способности отдельных хемоаттрактантов стимулировать движение клеток [43].

Применение матрикса в виде коллагена или матригеля показывает путь к реализации полноценных биомиметичных моделей. Данные разработки позволили создать структуру, имитирующую кровеносные сосуды, а также показать появление в нем атеросклеротических поражений [48]. Объединение микрофлюидной системы с матриксом позволяет воссоздать стенки сосуда, а также наблюдать трансмиграцию моноцитов. На

Таблица 1. Методы изучения миграции моноцитов *in vitro*
Table 1. Methods for studying monocyte migration *in vitro*

Метод	Преимущества	Недостатки	Ссылки
Миграция в камере Бойдена	Отсутствие конвективных потоков между верхней и нижней камерой Отсутствие дополнительного оборудования, дешеви́зна. Простой количественный итог (количество мигрировавших клеток) Простота масштабирования	Большой расход реактивов, хемоаттрактантов Однонаправленный характер движения (необходим обратный эксперимент, где хемоаттрактант находится в верхней, а не нижней камере, для подтверждения хемотаксиса) Отсутствие сведений о морфологии клеток при миграции, изменений скорости миграции во времени	[27, 29, 31, 40]
Анализ клеток в реальном времени (real-time cell analysis, RTCA) – xCELLigence	Наблюдение перемещения клеток в реальном времени Автоматизация подсчета клеток	Косвенный параметр оценки, что может искажать результаты Отсутствие сведений о морфологии клеток при миграции Необходимость дополнительного оборудования (RTCA-системы)	[41]
RTCA + μ -слайды	Стабильный линейный градиент для хемотаксиса Подходит для измерения скорости, морфологии и иных параметров миграции клеток Возможность создания трехмерного канала для миграции с использованием матрикса Двухнаправленный характер миграции	Прямой канал не позволяет воссоздать сложную систему для имитации кровеносных сосудов Необходимость дополнительного оборудования (микроскоп, программное обеспечение для отслеживания перемещения клеток по каналу) Сложность масштабирования	[26, 42]
Микрофлюидные системы	Создание сложных многокомпонентных каналов Возможность отслеживания множества параметров за счет датчиков Возможность наблюдения за параметрами системы с воссозданием условий, приближенных к живым организмам Снижение расхода дорогостоящих хемоаттрактантов благодаря малым размерам каналов Возможность создания градиентов, меняющихся во времени	Сложность изготовления, отсутствие стандартизированных систем Низкая пропускная способность Сложности соблюдения стерильности и воспроизводимости результатов Одноразовый, невозможно использовать для другого эксперимента	[17, 18, 22, 25, 43, 44–46]



Методы изучения миграции моноцитов *in vitro* (а) и *in vivo* (б); пример ядерной томографии взят из [55]
Methods for studying monocyte migration *in vitro* (a) and *in vivo* (b); an example of nuclear tomography is taken from [55].

примере моделирования метастатической ниши [44], сложных многокомпонентных сосудов [45, 46] это позволяет прояснить возможные механизмы клеточного взаимодействия *in vivo*, в условиях потока – оценить влияние скорости циркуляции на способность к трансмиграции моноцитов [17]. Несмотря на постулирование преимуществ микрофлюидных систем с циркуляцией перед статичными системами, в большинстве случаев разница между показателями биомаркеров между данными типами не наблюдается [49]. Это может объясняться кратковременным культивированием клеток в условиях потока, их возможной адаптацией к циркуляции среды, однако демонстрирует тот факт, что влияние потока значительно меньше влияния отдельных биомаркеров в тканях на развитие клеточного ответа.

Методы изучения миграции моноцитов *in vivo*

Прояснение условий трансмиграции и моноцитарного транспорта по сосудам на моделях *in vitro* позволяет существенно дополнить наши

представления об этих процессах, но остается важный вопрос: насколько данные модели согласуются с процессами внутри живых организмов? Для сравнения необходимо иметь качественные данные, полученные в условиях *in vivo* (табл. 2).

Прижизненная микроскопия широко используется и имеет множество модификаций (конфокальная, одно-, двух- и мультифотонная). Ключевыми характеристиками ее применения являются разрешающая способность и глубина проникновения. Современные конфокальные микроскопы позволяют наблюдать изображения на глубине до 100 мкм, многофотонные микроскопы увеличивают этот диапазон до 500–600 мкм. Для прижизненной детекции сигнала в тканях и длительного наблюдения используют биолюминесценцию, флуоресцентное мечение клеток, ядерную томографию (рисунок б). Авторы [50] установили временное различие в детекции свечения люминола и люцигерина при оценке воспаления у мыши: первое увеличивалось при острой стадии воспаления, тогда как последнее – после разрешения воспаления и при заживлении тканей. Существен-

Таблица 2. Методы изучения миграции моноцитов *in vivo*Table 2. Methods for studying monocyte migration *in vivo*

Метод	Преимущества	Недостатки	Ссылки
Биолюминесценция	Низкое фоновое свечение Длительные сроки наблюдения (день, неделя) Не токсичен, можно применять для скрининга	Низкое разрешение, только в очаге свечения Не применяется для человека Низкая глубина, несколько сантиметров у мелких животных Требуется генетическая модификация животного (применение на нетрансгенных животных требует дальнейшего изучения)	[50, 51]
Флуоресцентные метки (GFP, RFP, mCherry и др.)	Высокое разрешение, наблюдение за миграцией единичных клеток Длительные сроки наблюдения (день, неделя) Не токсичен, можно применять для скрининга	Низкая глубина, до нескольких миллиметров Высокое фоновое свечение Недопустимость применения для человека в связи с трансгенным характером клеток Часто требуется генетическая модификация животного	[4, 55–54]
Ядерная томография	Высокая глубина, покрывает все тело Низкое фоновое свечение Не требуется генетическая модификация животного Применим для человека	Низкое разрешение, детекция крупных скоплений клеток Короткие сроки наблюдения (час, день) Соблюдение радиационной нагрузки для предотвращения радиотоксичности	[55–57]

ным ограничением биолюминесцентного метода является малый размер подопытных животных, на которых данное явление может быть заметно, из-за разбавления вещества и устройства детектирующих приборов, что, однако, может быть нивелировано методом, описанным в работе [51].

Важной вехой в становлении прижизненного окрашивания стало открытие зеленого флуоресцентного белка (green fluorescent protein, GFP). Генетические модификации лейкоцитов со включением GFP позволяют наблюдать движение клеток в течение нескольких дней. С применением прижизненной микроскопии и использованием флуоресцирующих белков на моноцитах удалось определить повышенное воспаление в местах привлечения моноцитов у людей с рассеянным склерозом в сетчатке, при котором не было отмечено повреждения нейронов, как причину нейродегенерации сетчатки [52]. Повреждение фоторецепторов сетчатки в модели аррестин-1-

нокаутированной мыши также демонстрирует привлечение моноцитов и развитие воспаления [53].

Радионуклидная диагностика состояния моноцитов представляет собой золотой стандарт интравитальной визуализации. Данный метод применяется в разработке стратегий лечения хронических заболеваний [56, 57], обеспечивая высокую чувствительность и специфичность к очагу воспаления. Его отличительным преимуществом является наблюдение глубоких слоев и тканей, взаимодействующих с клетками, мечеными изотопами, тогда как прижизненная микроскопия ограничена наблюдением за слоями кожи, близкими к поверхности. К ключевым недостаткам радионуклидной диагностики следует отнести трудность получения, хранения и доставки радиофармпрепаратов, а также необходимость соблюдения норм радиационной нагрузки на пациентов для нивелирования радиотоксичности.

Сравнение перемещения и взаимодействия моноцитов в системах *in vitro* и *in vivo* показывает сопоставимость результатов экспериментов. Моноциты активно проникают в ткань при воздействии CCL2 как *in vitro* [23], так и *in vivo* [53]. Наличие фактора в просвете сосуда также является фактором, способствующим экстравазации миелоидных клеток, что проявлялось в обоих типах систем [24, 58]. ЛНП, будучи провоспалительным фактором, привлекают моноциты к очагу воспаления [30, 59]. Данные экспериментов *in vitro* не вполне отражают физические параметры *in vivo*, поскольку скорость миграции моноцитов в условиях *in vitro* сильно зависит от условий эксперимента и может существенно варьировать [14, 15, 53]. Несмотря на это, биомаркеры воспаления определяют схожее поведение клеток в обеих системах, что согласуется с выводом о ведущей роли биологических маркеров в моделях над скоростью потока [49]. Таким образом, результаты экспериментов *in vitro* могут быть релевантны и отражать существующие процессы воспаления в живых организмах.

Накопление моноцитов в очаге воспаления сопряжено с развитием патологических состояний, таких как атеросклероз и бронхиальная астма. Методы визуализации *in vivo* позволяют проследить превращения клеток в интересующей области. В частности, на моделях нескольких заболеваний удалось наблюдать перемещение моноцитов из костного мозга в очаг воспаления, причем нокаут генов проводили только для моноцитарной фракции, что дало возможность наблюдать изменения в миграционном поведении клеток, когда для целого организма нокаут гена оказывался летальным [55]. Накопление и трансформация моноцитов в сосудах при формировании атеросклероза подробно рассмотрены в работах [54, 55]. Перемещение моноцитов и макрофагов в условиях легочной ткани показало активное накопление и дифференциацию клеток возле воздухоносных путей [54].

Заключение

Миграция моноцитов активно изучается в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Наиболее распространено использование устройств типа камеры Бойдена, в которых воздействие на клетки оценивается в конечной точке эксперимента. Однако, несмотря на сложность применения, все чаще используются микрофлюидные устройства, позволяющие оценивать клеточную реакцию в реальном времени в сложном многокомпонентном окружении. Для оценки преимуществ более продвинутых методов *in vitro* необходимо при-

менение наименее инвазивных методов прижизненного наблюдения миграции лейкоцитов, что позволяют достигнуть интравитальная микроскопия и реконструктивная томография. Важным достоинством моделей сосудов остается возможность контроля экспериментальных условий, что делает их предпочтительными для тестирования лекарственных средств и изготовления биоматериалов для трансплантации.

Биолюминесцентные носители перспективны для мониторинга хронического воспаления у пациентов. Исследования показывают, что этот метод применим не только к мелким лабораторным животным [51], но и к немутантным организмам, что значительно расширяет потенциальный круг объектов – вплоть до человека. Однако для этого необходимы дальнейшие исследования.

Экспериментальные модели позволяют прояснить взаимодействия клеток вне организма. Модели сосудов продемонстрировали зависимость процессов роллинга, адгезии и экстравазации моноцитов от скорости потока и ширины сосуда [17–19]. Объединение сведений о биомеханических свойствах сосудов и миграционных свойствах моноцитов открывает перспективы для создания стандартизированных микрофлюидных платформ, интегрированных с тканевыми матриксами и чувствительными методами детекции (например, биолюминесценции), что позволит перейти от моделирования отдельных этапов заболеваний к созданию целостных «болезней-на-чипе» для персонализированного тестирования терапии.

Список литературы / References

1. Patel A.A., Zhang Y., Fullerton J.N., Boelen L., Rongvaux A., Maini A.A., Bigley V., Flavell R.A., Gilroy D.W., Asquith B., Macallan D., Yona S. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J. Exp. Med.* 2017;214(7):1913–1923. doi: 10.1084/jem.20170355
2. Teh Y.C., Ding J.L., Ng L.G., Chong S.Z. Capturing the fantastic voyage of monocytes through time and space. *Front. Immunol.* 2019;10:834. doi: 10.3389/fimmu.2019.00834
3. Gerhardt T., Ley K. Monocyte trafficking across the vessel wall. *Cardiovasc. Res.* 2015;107(3):321–330. doi: 10.1093/cvr/cvv147
4. Swirski F.K., Nahrendorf M., Etzrodt M., Wildgruber M., Cortez-Retamozo V., Panizzi P., Figueiredo J.L., Kohler R.H., Chudnovskiy A., Waterman P., Aikawa E., Mempel T.R., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science.* 2009;325(5940):612–616. doi: 10.1126/science.1175202

5. Hashimoto D., Chow A., Noizat C., Teo P., Beasley M.B., Leboeuf M., Becker C.D., See P., Price J., Lucas D., Greter M., Mortha A., Boyer S.W., Forsberg E.C., Tanaka M., van Rooijen N., García-Sastre A., Stanley E.R., Ginhoux F., Frenette P.S., Merad M. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity*. 2013;38(4):792–804. doi: 10.1016/j.immuni.2013.04.004
6. Greiling D., Clark R.A. Fibronectin provides a conduit for fibroblast transmigration from collagenous stroma into fibrin clot provisional matrix. *J. Cell Sci.* 1997;110(7):861–870. doi: 10.1242/jcs.110.7.861
7. Teo G.S., Ankrum J.A., Martinelli R., Boetto S.E., Simms K., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Karp J.M., Carman C.V. Mesenchymal stem cells transmigrate between and directly through tumor necrosis factor- α -activated endothelial cells via both leukocyte-like and novel mechanisms. *Stem Cells*. 2012;30(11):2472–2486. doi: 10.1002/stem.1198
8. Vandivier R.W., Henson P.M., Douglas I.S. Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease. *Chest*. 2006;129(6):1673–1682. doi: 10.1378/chest.129.6.1673
9. Ross E.A., Devitt A., Johnson J.R. Macrophages: The good, the bad, and the gluttony. *Front. Immunol.* 2021;12:708186. doi: 10.3389/fimmu.2021.708186
10. Westhorpe C.L., Zhou J., Webster N.L., Kallionis B., Lewin S.R., Jaworowski A., Muller W.A., Crowe S.M. Effects of HIV-1 infection *in vitro* on transendothelial migration by monocytes and monocyte-derived macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 2009;85(6):1027–1035. doi: 10.1189/jlb.0808501
11. Hernandez C., Gorska A.M., Eugenin E. Mechanisms of HIV-mediated blood-brain barrier compromise and leukocyte transmigration under the current antiretroviral era. *iScience*. 2024;27(3):109236. doi: 10.1016/j.isci.2024.109236
12. Vogel D.Y., Kooij G., Heijnen P.D., Breur M., Peferoen L.A., van der Valk P., de Vries H.E., Amor S., Dijkstra C.D. GM-CSF promotes migration of human monocytes across the blood brain barrier. *Eur. J. Immunol.* 2015;45(6):1808–1819. doi: 10.1002/eji.201444960
13. Lim S.Y., Yuzhalin A.E., Gordon-Weeks A.N., Muschel R.J. Tumor-infiltrating monocytes/macrophages promote tumor invasion and migration by upregulating S100A8 and S100A9 expression in cancer cells. *Oncogene*. 2016;35(44):5735–5745. doi: 10.1038/ncr.2016.107
14. Matsuoka S., Iwamoto K., Shin D.Y., Ueda M. Spontaneous signal generation by an excitable system for cell migration. *Front. Cell Dev. Biol.* 2024;12:1373609. doi: 10.3389/fcell.2024.1373609
15. Llense F., Etienne-Manneville S. Front-to-rear polarity in migrating cells. *Cell Polarity 1*. Ed. K. Ebnet. Cham: Springer, 2015. P. 115–146. doi: 10.1007/978-3-319-14463-4_5
16. Pylyayeva-Gupta Y., Grabocka E., Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat. Rev. Cancer*. 2011;11(11):761–774. doi: 10.1038/nrc3106
17. Pérez-Rodríguez S., Huang S.A., Borau C., García-Aznar J.M., Polacheck W.J. Microfluidic model of monocyte extravasation reveals the role of hemodynamics and subendothelial matrix mechanics in regulating endothelial integrity. *Biomicrofluidics*. 2021;15(5):054102. doi: 10.1063/5.0061997
18. Edwards E.E., Thomas S.N. P-Selectin and ICAM-1 synergy in mediating THP-1 monocyte adhesion in hemodynamic flow is length dependent. *Integr. Biol. (Camb)*. 2017;9(4):313–327. doi: 10.1039/c7ib00020k
19. Hashimoto K., Kataoka N., Nakamura E., Hagihara K., Okamoto T., Kanouchi H., Mohri S., Tsujioka K., Kajiya F. Live-cell visualization of the trans-cellular mode of monocyte transmigration across the vascular endothelium, and its relationship with endothelial PECAM-1. *J. Physiol. Sci.* 2012;62(1):63–69. doi: 10.1007/s12576-011-0181-8
20. Schenkel A.R., Mamdouh Z., Chen X., Liebman R.M., Muller W.A. CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions. *Nat. Immunol.* 2002;3(2):143–150. doi: 10.1038/ni749
21. Bradfield P.F., Scheiermann C., Nourshargh S., Ody C., Lusinskas F.W., Rainger G.E., Nash G.B., Miljkovic-Licina M., Aurrand-Lions M., Imhof B.A. JAM-C regulates 12 unidirectional monocyte transendothelial migration in inflammation. *Blood*. 2007;110(7):2545–2555. doi: 10.1182/blood-2007-03-078733
22. Williams M.R., Sakurai Y., Zughaier S.M., Eskin S.G., McIntire L.V. Transmigration across activated endothelium induces transcriptional changes, inhibits apoptosis, and decreases antimicrobial protein expression in human monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2009;86(6):1331–1343. doi: 10.1189/jlb.0209062
23. Tucureanu M.M., Ciortan L., Macarie R.D., Mihaila A.C., Droc I., Butoi E., Manduteanu I. The specific molecular changes induced by diabetic conditions in valvular endothelial cells and upon their interactions with monocytes contribute to endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(5):3048. doi: 10.3390/ijms25053048
24. Sidibe A., Ropraz P., Jemelin S., Emre Y., Poitvin M., Pocard M., Bradfield P.F., Imhof B.A. Angiogenic factor-driven inflammation promotes extravasation of human proangiogenic monocytes to tumours. *Nat. Commun.* 2018;9(1):355. doi: 10.1038/s41467-017-02610-0
25. Hall C.K., Barr O.M., Delamare A., Burkholder A., Tsai A., Tian Y., Felix E. Ellett, Li B.M., Tanzi R.E., Jorfi M. Profiling migration of human monocytes in response to chemotactic and barotactic guidance cues. *Cell Rep. Methods*. 2024;4(9):100846. doi: 10.1016/j.crmeth.2024.100846

26. Preuß S.L., Oehrl S., Zhang H., Döbel T., Engel U., Young J.L., Spatz J.P., Schäkel K. Immune complex-induced haptokinesis in human non-classical monocytes. *Front. Immunol.* 2023;14:1078241. doi: 10.3389/fimmu.2023.1078241
27. Nandy D., Janardhanan R., Mukhopadhyay D., Basu A. Effect of hyperglycemia on human monocyte activation. *J. Investig. Med.* 2011;59(4):6617. doi: 10.2310/JIM.0b013e31820ee432
28. Zhao Z., Ni Y., Chen J., Zhong J., Yu H., Xu X., He H., Yan Z., Scholze A., Liu D., Zhu Z., Tepel M. Increased migration of monocytes in essential hypertension is associated with increased transient receptor potential channel canonical type 3 channels. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e32628. doi: 10.1371/journal.pone.0032628
29. Jackson W.D., Weinrich T.W., Woollard K.J. Very-low and low-density lipoproteins induce neutral lipid accumulation and impair migration in monocyte subsets. *Sci. Rep.* 2016;6:20038. doi: 10.1038/srep20038
30. Душкин М.И. Макрофаг/пенистая клетка как атрибут воспаления: механизмы образования и функциональная роль. *Биохимия.* 2012;77(4):419–432.
- Dushkin M.I. Macrophage/foam cell is an attribute of inflammation: mechanisms of formation and functional role. *Biochemistry.* 2012;77(4):327–338.
31. Angelovich T.A., Hearps A.C., Maisa A., Kelsidis T., Jaworowski A. Quantification of monocyte transmigration and foam cell formation from individuals with chronic inflammatory conditions. *J. Vis. Exp.* 2017;128:56293. doi: 10.3791/56293
32. Fujita M., Yamamoto H., Yoshida N., Ono R., Matsuoka T., Kihara S. Atheroprotective roles of adiponectin via CCL2 inhibition. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021;28(11):1204–1213. doi: 10.5551/jat.58875
33. Mihaila A.C., Ciortan L., Tucureanu M.M., Simionescu M., Butoi E. Anti-inflammatory neutrophils reprogram macrophages toward a pro-healing phenotype with increased efferocytosis capacity. *Cells.* 2024;13(3):208. doi: 10.3390/cells13030208
34. Castro V., Bertrand L., Luethen M., Dabrowski S., Lombardi J., Morgan L., Sharova N., Stevenson M., Blasig I.E., Toborek M. Occludin controls HIV transcription in brain pericytes via regulation of SIRT-1 activation. *FASEB J.* 2016;30(3):1234–1246. doi: 10.1096/fj.15-277673
35. Brychka D., Ayala-Nunez N.V., Dupas A., Bare Y., Partiot E., Mittelheisser V., Lucansky V., Goetz J.G., Osmani N., Gaudin R. Targeting monocytic occludin impairs transendothelial migration and HIV neuroinvasion. *EMBO Rep.* 2024;25(8):3276–3299. doi: 10.1038/s44319-024-00190-x
36. Ushakumari C.J., Zhou Q.L., Wang Y.H., Na S., Rigor M.C., Zhou C.Y., Kroll M.K., Lin B.D., Jiang Z.Y. Neutrophil elastase increases vascular permeability and leukocyte transmigration in cultured endothelial cells and obese mice. *Cells.* 2022;11(15):2288. doi: 10.3390/cells11152288
37. Liu J., Solanki A., White M.J.V., Hubbell J.A., Briquez P.S. Therapeutic use of $\alpha 2$ -antiplasmin as an antifibrinolytic and hemostatic agent in surgery and regenerative medicine. *NPJ Regen. Med.* 2022;7(1):34. doi: 10.1038/s41536-022-00230-x
38. Singh S., Saleem S., Reed G.L. Alpha2-antiplasmin: The devil you don't know in cerebrovascular and cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:608899. doi: 10.3389/fcvm.2020.608899
39. Rumianek A.N., Greaves D.R. How have leukocyte *in vitro* chemotaxis assays shaped our ideas about macrophage migration? *Biology (Basel).* 2020;9(12):439. doi: 10.3390/biology9120439
40. Li L., Song J., Chuquisana O., Hannocks M.J., Loismann S., Vogl T., Roth J., Hallmann R., Sorokin L. Endothelial basement membrane laminins as an environmental cue in monocyte differentiation to macrophages. *Front. Immunol.* 2020;11:584229. doi: 10.3389/fimmu.2020.584229
41. Martinez-Serra J., Gutierrez A., Muñoz-Capó S., Navarro-Palou M., Ros T., Amat J.C., Lopez B., Marcus T.F., Fueyo L., Suquia A.G., Gines J., Rubio F., Ramos R., Besalduch J. xCELLigence system for real-time label-free monitoring of growth and viability of cell lines from hematological malignancies. *Onco Targets Ther.* 2014;7:985–994. doi: 10.2147/OTT.S62887
42. Ropraz P., Imhof B.A., Matthes T., Wehrle-Haller B., Sidibe A. Simultaneous study of the recruitment of monocyte subpopulations under flow *in vitro*. *J. Vis. Exp.* 2018;141:e58509. doi: 10.3791/58509
43. Boneschansker L., Yan J., Wong E., Briscoe D.M., Irimia D. Microfluidic platform for the quantitative analysis of leukocyte migration signatures. *Nat. Commun.* 2014;5:4787. doi: 10.1038/ncomms5787
44. Kim H., Chung H., Kim J., Choi D.H., Shin Y., Kang Y.G., Kim B.M., Seo S.U., Chung S., Seok S.H. Macrophages-triggered sequential remodeling of endothelium-interstitial matrix to form pre-metastatic niche in microfluidic tumor microenvironment. *Adv. Sci. (Weinh).* 2019;6(11):1900195. doi: 10.1002/adv.201900195
45. Kotha S.S., Hayes B.J., Phong K.T., Redd M.A., Bomszyk K., Ramakrishnan A., Torok-Storb B., Zheng Y. Engineering a multicellular vascular niche to model hematopoietic cell trafficking. *Stem Cell Res. Ther.* 2018;9(1):77. doi: 10.1186/s13287-018-0808-2
46. Aung A., Kumar V., Theprungsirikul J., Davey S.K., Varghese S. An engineered tumor-on-a-chip device with breast cancer-immune cell interactions for assessing T-cell recruitment. *Cancer Res.* 2020;80(2):263–275. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0342

47. Boyden S.V. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. *J. Exp. Med.* 1962;115(3):453–466.
48. Robert J., Weber B., Frese L., Emmert M.Y., Schmidt D., von Eckardstein A., Rohrer L., Hoerstrup S.P. A three-dimensional engineered artery model for *in vitro* atherosclerosis research. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79821. doi: 10.1371/journal.pone.0079821
49. Dufva M. A quantitative meta-analysis comparing cell models in perfused organ on a chip with static cell cultures. *Sci. Rep.* 2023;13(1):8233. doi: 10.1038/s41598-023-35043-5
50. Tseng J.C., Kung A.L. *In vivo* imaging method to distinguish acute and chronic inflammation. *J. Vis. Exp.* 2013;(78):50690. doi: 10.3791/50690
51. Yevtodiyenko A., Bazhin A., Khodakivskyi P., Godinat A., Budin G., Maric T., Pietramaggiore G., Scherer S.S., Kunchulia M., Eppeldauer G., Polyakov S.V., Francis K.P., Bryan J.N., Goun E.A. Portable bioluminescent platform for *in vivo* monitoring of biological processes in non-transgenic animals. *Nat. Commun.* 2021;12(1):2680. doi: 10.1038/s41467-021-22892-9
52. Xia F., Lin J.L., Zhang D.L., Shi S., Buscho S.E., Motamedi M. Quantification of leukocyte trafficking in a mouse model of multiple sclerosis through *in vivo* imaging. *EC Ophthalmol.* 2022;13(11):2–10.
53. Karlen S.J., Miller E.B., Wang X., Levine E.S., Zawadzki R.J., Burns M.E. Monocyte infiltration rather than microglia proliferation dominates the early immune response to rapid photoreceptor degeneration. *J. Neuroinflammation.* 2018;15(1):344. doi: 10.1186/s12974-018-1365-4
54. Sen D., Jones S.M., Oswald E.M., Pinkard H., Corbin K., Krummel M.F. Tracking the spatial and functional gradient of monocyte-to-macrophage differentiation in inflamed lung. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0165064. doi: 10.1371/journal.pone.0165064
55. Gran S., Honold L., Fehler O., Zenker S., Eligehausen S., Kuhlmann M.T., Geven E., van den Bosch M., van Lent P., Spiekermann C., Hermann S., Vogl T., Schäfers M., Roth J. Imaging, myeloid precursor immortalization, and genome editing for defining mechanisms of leukocyte recruitment *in vivo*. *Theranostics.* 2018;8(9):2407–2423. doi: 10.7150/thno.23632
56. Stoll G., Bendszus M. Imaging of inflammation in the peripheral and central nervous system by magnetic resonance imaging. *Neuroscience.* 2009;158(3):1151–1160. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.045
57. Nörenberg D., Ebersberger H.U., Diederichs G., Hamm B., Botnar R.M., Makowski M.R. Molecular magnetic resonance imaging of atherosclerotic vessel wall disease. *Eur. Radiol.* 2016;26(3):910–920. doi: 10.1007/s00330-015-3881-2
58. Ahn S.J., Anrather J., Nishimura N., Schaffer C.B. Diverse inflammatory response after cerebral microbleeds includes coordinated microglial migration and proliferation. *Stroke.* 2018;49(7):1719–1726. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020461
59. van der Valk F.M., Bekkering S., Kroon J., Yeang C., van den Bossche J., van Buul J.D., Ravanandi A., Nederveen A.J., Verberne H.J., Scipione C., Nieuwdorp M., Joosten L.A., Netea M.G., Koschinsky M.L., Witztum J.L., Tsimikas S., Riksen N.P., Stroes E.S. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation.* 2016;134(8):611–24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.020838

Сведения об авторах:

Солнцев Вадим Алексеевич, ORCID: 0009-0001-1004-917X, e-mail: vasolncev@bashgmu.ru
Плотницкий Роман Владимирович, ORCID: 0009-0009-1938-8731, e-mail: rvplotnickij@bashgmu.ru
Маркелов Виталий Андреевич, ORCID: 0000-0002-0663-7219, e-mail: vamarkelov@bashgmu.ru
Данилко Ксения Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4374-2923, e-mail: kvdanilko@bashgmu.ru

Information about the authors:

Vadim A. Solntsev, ORCID: 0009-0001-1004-917X, e-mail: vasolncev@bashgmu.ru
Roman V. Plotnitsky, ORCID: 0009-0009-1938-8731, e-mail: rvplotnickij@bashgmu.ru
Vitaliy A. Markelov, ORCID: 0000-0002-0663-7219, e-mail: vamarkelov@bashgmu.ru
Ksenia V. Danilko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4374-2923, e-mail: kvdanilko@bashgmu.ru

Поступила в редакцию 13.11.2025
 После доработки 07.12.2025
 Принята к публикации 03.09.2026

Received 13.11.2025
 Revision received 07.12.2025
 Accepted 03.09.2026

Экспрессия маркеров плазматических клеток при раке толстой кишки и аденокарциноме легких

С.А. Фурсов^{1,2}, Л.Л. Соловечук^{1,2}, А.В. Нибожин^{1,2}, Б.В. Шеплев³, И.В. Майбородин^{3,4}

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Новосибирский областной онкологический диспансер
630108, г. Новосибирск, ул. Плеханова, 2

³ Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер
630090, г. Новосибирск, ул. Николаева, 12/3

⁴ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Резюме

Некоторые кластеры дифференцировки, являющиеся маркерами плазматических клеток (CD38 и CD138), могут быть экспрессированы не только на плазмочитах, инфильтрирующих опухоль и ее микроокружение, но и на самих опухолевых клетках, а также в строме злокачественного новообразования. В литературе нет однозначного мнения об экспрессии протеогликана CD138 (синдекана-1), который может выявляться на клетках и в структурах рака толстой кишки и аденокарциномы легких. В большинстве публикаций утверждается, что этот протеогликан задерживает развитие опухолей, а его потеря связана с эпителиально-мезенхимальным переходом, снижением степени дифференцировки рака и неблагоприятным прогнозом для жизни пациентов. Вместе с этим есть и прямо противоположные наблюдения, свидетельствующие, что у пациентов с высоким уровнем синдекана-1 прогноз для жизни неблагоприятен, подавление его экспрессии ослабляет инвазивную способность культивируемых опухолевых клеток, ингибирует рост и метастазирование опухоли. Некоторые линии клеток и образцы тканей аденокарциномы легких человека имеют повышенную экспрессию характерного кластера дифференцировки плазматических клеток CD38, что, по общему мнению исследователей, ассоциировано с плохим прогнозом для жизни пациентов. Такая выраженная противоречивость публикаций может служить свидетельством того, что проблему экспрессии плазмочитарных маркеров в тканях злокачественных новообразований целесообразно изучать более подробно и широко. Только комплексный подход к данной проблеме может привести к значимым результатам в изучении основных механизмов адгезии и функционирования клеточных элементов опухоли, что может иметь не только теоретическое, но и прикладное значение в связи с возможностью влияния на патогенетические механизмы прогрессирования рака.

Ключевые слова: CD38, CD138, синдекан-1, рак толстой кишки, аденокарцинома легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование поддержано в рамках государственного задания ФГБУН Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН № 125012300674-9 «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации». Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов, а также других спонсоров авторы не получали.

Автор для переписки. Майбородин И.В., e-mail: imai@mail.ru

Для цитирования. Фурсов С.А., Соловечук Л.Л., Нибожин А.В., Шеплев Б.В., Майбородин И.В. Экспрессия маркеров плазматических клеток при раке толстой кишки и аденокарциноме легких. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):65–72. doi: 10.18699/SSMJ20260506

Expression of plasma cell markers in colon cancer and lung adenocarcinoma

S.A. Fursov^{1,2}, L.L. Solovenchuk^{1,2}, A.V. Nibozhin^{1,2}, B.V. Sheplev³, I.V. Maiborodin^{3,4}

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Novosibirsk Regional Oncological Dispensary
630108, Novosibirsk, Plakhotnogo st., 2

³ Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster
630090, Novosibirsk, Nikolaeva st., 12/3

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrenteva ave., 8

Abstract

Certain clusters of differentiation that are markers of plasma cells (CD38 and CD138) can be expressed not only on plasma cells infiltrating the tumor and its microenvironment, but also on the tumor cells themselves and in the stroma of malignant neoplasms. The literature is divided on the expression of the proteoglycan CD138 (syndecan-1), which can be detected on the cells and structures of colon cancer and lung adenocarcinoma. Most publications claim that this proteoglycan delays tumor development, and that its loss is associated with epithelial-mesenchymal transition, decreased in the degree of cancer differentiation, and an unfavorable prognosis for patients. At the same time, there are also directly contradictory observations, testifying that patients with high levels of syndecan-1 have a poor prognosis, suppression of its expression weakens the invasive capacity of cultured tumor cells, inhibits tumor growth and metastasis. Some human cell lines and tissue samples of lung adenocarcinoma have increased expression of the characteristic plasma cell differentiation cluster CD38, which, according to the general opinion of researchers, is associated with a poor prognosis for patients. Such marked inconsistency in publications may serve as evidence that the issue of plasma cell marker expression in malignant tissues is advisable to study in more detail and more widely. Only a comprehensive approach to this problem can lead to significant results in the study of the fundamental mechanisms of adhesion and functioning of tumor cells, which may have not only theoretical but also practical significance due to the possibility of influencing the pathogenetic mechanisms of cancer progression.

Key words: CD38, CD138, syndecan-1, colon cancer, lung adenocarcinoma.

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

Financing. This work was supported by the Russian state-funded project for Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS N 125012300674-9. "Fundamental Principles for Maintaining the Health of the Nation" The authors did not receive financial support from companies manufacturing equipment, reagents and drugs.

Correspondence author. Maiborodin I.V., e-mail: imai@mail.ru

Citation. Fursov S.A., Solovenchuk L.L., Nibozhin A.V., Sheplev B.V., Maiborodin I.V. Expression of plasma cell markers in colon cancer and lung adenocarcinoma. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):65–72. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260506

Введение

Существует корреляция между опухолями и иммунитетом, при этом степень инфильтрации иммунными клетками тесно связана с ростом и прогрессированием рака [1]. Клетки и строма опухоли (включая инфильтрирующие иммунные клетки) определяют биологию и прогноз злокачественного новообразования [2]. В последнее время значительно возрос интерес к роли В-клеток в микроокружении рака [3, 4]. В-клетки при активации дифференцируются в плазмциты, которые продуцируют и высвобождают значительные количества антиген-специфических иммуноглобулинов [5]. Микроокружение опухоли, вероятно, ответственно за функциональный и фенотипический спектр плазмцитов и В-клеток при этом заболевании [3]. Однако некоторые кла-

стеры дифференцировки, являющиеся маркерами плазматических клеток, могут быть экспрессированы не только на плазмцитах, инфильтрирующих опухоль и ее микроокружение, но и на самих опухолевых клетках, а также в строме злокачественного новообразования. Тщательная морфологическая оценка, а также клинический и рентгенологический анализ крайне важны при оценке любого новообразования [6].

В связи с этим была поставлена цель исследования: проанализировать, обобщить и систематизировать результаты исследований, посвященных анализу экспрессии кластеров дифференцировки плазматических клеток в наиболее часто встречающихся опухолях эпителиального происхождения: аденокарцинома легких (АКЛ) и рак толстой кишки (РТК). Выполнен поиск литературы

в базе данных PubMed по ключевым словам «adenocarcinoma AND lung AND CD38» (найденно 14 рукописей), «adenocarcinoma AND lung AND CD138» (26 источников), «cancer AND colon AND CD38» (найденно 41 рукопись), «cancer AND colon AND CD138» (48 источников), а также в eLIBRARY.RU по аналогичным ключевым словам на русском языке. Критериями исключения являлись описания метастазов различных опухолей в легкие, проявления инфекции ВИЧ, случаи лимфом и множественной миеломы, а также различные доброкачественные опухоли. Из выявленных результатов исследований в данный обзор включен 31 источник.

Маркер плазматических клеток CD138 (синдекан-1)

Синдекан-1 (syndecan-1, CD138) – протеин семейства трансмембранных гепарансульфатпротеогликанов, который используют в качестве маркера плазматических клеток [6, 7], также является основным протеогликаном клеточной поверхности в эпителиальных клетках [8]. Экспрессия синдекана-1 модулируется гепарансульфат-деградирующим ферментом гепараназы [9, 10]. Некоторые карциномы также могут экспрессировать CD138, включая рак предстательной железы, РТК, почечноклеточный и гепатоцеллюлярный рак, имитируя множественную миелому [6].

Синдекан-1 участвует как в межклеточной, так и в клеточно-матриксной адгезии [11, 12]. Лимфопоэтическим клеткам для нормального созревания необходимо взаимодействие со стромой костного мозга, но в процессе дифференцировки адгезия к матриксу изменяется. Синдекан функционирует как рецептор матрикса, связывая клетки с интерстициальными коллагенами, фибронектином и тромбоспондином. В костном мозге он присутствует только на предшественниках В-клеток. Экспрессия изменяется по мере созревания пре-В-клеток в костном мозге и дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки в интерстициальном матриксе. Синдекан, во-первых, теряется непосредственно перед созреванием и выходом В-лимфоцитов в кровоток, во-вторых, отсутствует на циркулирующих и периферических В-лимфоцитах и, в-третьих, реэкспрессируется при их дифференцировке в иммобилизованные плазматические клетки. Таким образом, синдекан экспрессирован только тогда и там, где В-лимфоциты связываются с внеклеточным матриксом [12–17].

Кроме того, синдекан-1 участвует в регуляции миграции клеток, активности факторов роста, хемокинов и интегринов, а также в воспалительных реакциях [17]. Синдекан-1 модулирует несколько

ключевых процессов опухолеобразования и имеет вариабельную экспрессию при многих видах рака [17, 18], которая коррелирует с поддержанием эпителиальной морфологии и ингибированием инвазивности [14, 15]. Синдекан, расположенный в ядрах опухолевых клеток, подавляет их пролиферацию. Потеря ядерного синдекана связана с удлинением клеток и переключением Е-кадгерина на N-кадгерин во время эпителиально-мезенхимального перехода, индуцированного TGF- β 1, в культивируемых клетках аденокарциномы легких человека линии A549 [8].

Таким образом, маркер плазматических клеток CD138 (гепарансульфатпротеогликан синдекан-1) критически важен для дифференцировки В-лимфоцитов, но присутствует на них только при адгезии с внеклеточным матриксом. Кроме того, синдекан-1 принимает участие в ключевых процессах туморогенеза, его экспрессия существенно различается в зависимости от вида опухоли и коррелирует с поддержанием эпителиальной морфологии, ингибированием инвазивности и пролиферативной активности опухолевых клеток.

Изменение экспрессии синдекана-1 при РТК

ЖКТ представляет собой важный анатомический участок, где изменения экспрессии синдекана-1 зарегистрированы как при воспалении, так и при злокачественных новообразованиях [17]. Потеря синдекана-1 связана с эпителиально-мезенхимальным переходом и трансформированным фенотипом. Экспрессия синдекана-1 и гепараназы изменяется при прогрессировании РТК от высоко- до недифференцированных видов, повышении инвазивности, метастазировании и дедифференцировке [9, 10, 14, 16]. Селективная экспрессия гепарансульфата и синдекана-1 в линии клеток AG2, инициирующих РТК, позволяет предположить, что эти протеогликанов являются потенциальными биомаркерами раковых стволовых клеток [9, 10, 19].

Экспрессия и активность гепараназы повышены в клетках линии Caco2 (клеточная линия АТК человека) с низким содержанием синдекана-1. Истощение малой интерферирующей РНК (siRNA) синдекана-1 и повышение экспрессии гепараназы увеличивали число клеточных элементов Caco2 с фенотипом стволовых клеток и повышали их инвазивность *in vitro*. Нокдаун siRNA синдекана-1 в линиях клеток Caco2 и HT-29 (также клеточная линия АТК человека) усиливал сферообразование, жизнеспособность, инвазивность и экспрессию генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом. Рост

ксенотрансплантатов HT-29 с недостаточностью синдекана-1 происходил быстрее по сравнению со стандартной опухолью. Кроме того, повышенная экспрессия гепараназы или низкое содержание синдекана-1 приводили к возрастанию резистентности клеток РТК к ионизирующему излучению, доксорубину, паклитакселу и цисплатину [9, 10].

Клетки Сасо-2, ставшие высокоопухолообразующими вследствие трансфекции активированным геном *Ha-ras* человека (*Val 12*) или онкогеном полиомы *T (Py-MT)*, содержали меньшее количество связанных с мембраной протеогликанов, демонстрировали снижение экспрессии синдекана-1 на уровне белка, но не на уровне мРНК, и синтезировали синдекан-1 со сниженной удельной активностью. Резкая активация онкогенности клеток Сасо-2 связана с выраженными изменениями экспрессии синдекана-1 на трансляционном и посттрансляционном уровнях [20].

Используя мышиную модель РТК, ассоциированного с колитом, A. Binder Gallimidi et al. [17] обнаружили, что дефицит синдекана-1 приводит к повышенной восприимчивости к развитию опухолей на фоне колита. Важно отметить, что рак, развившийся у мышей с дефицитом синдекана-1, характеризовался повышенной локальной продукцией ИЛ-6, активацией STAT03 (signal transducer and activator of transcription 3, сигнальный белок и активатор транскрипции, который передает сигналы от цитокинов и факторов роста внутрь клетки, регулируя экспрессию генов, отвечающих за рост, деление и выживание клеток), а также индукцией нескольких целевых генов STAT3, которые действуют как важные эффекторы развития РТК. В целом снижение уровня синдекана-1 может служить индикатором прогрессирования РТК в условиях хронического воспаления.

Экспрессию синдекана-1 Y. Hashimoto et al. [16] исследовали в 158 образцах РТК и 15 образцах АТК, находящихся в архивах Cleveland Clinic (США) со средним периодом клинического наблюдения 38 месяцев. Синдекан-1 был экспрессирован на базолатеральных границах нормальных эпителиальных клеток толстой кишки, на клетках РТК – вокруг клеточных мембран и в цитоплазме. В 87 % случаев РТК уровень синдекана-1 был снижен или этот протеогликан отсутствовал; только у 13 % пациентов найдено положительное окрашивание на синдекан-1 более чем на 75 % опухолевых клеток. Снижение экспрессии синдекана-1 коррелировало с более высокой стадией TNM и метастазами в лимфатические узлы и чаще встречалось у мужчин ($p = 0,042$), но не было связано с возрастом, локализацией опухоли

или индексом Ki67. Стромальный синдекан-1 выявлен в 16,6 % опухолей.

T. Peretti et al. [21] исследовали синдекан-1 в 50 образцах РТК и 20 фрагментах тканей толстой кишки без опухолей. Наблюдали обратную корреляцию между уровнем синдекана-1 и наличием опухоли: в тканях РТК его экспрессия была значительно ниже ($39,2 \pm 17,8$ мкг/мкм), чем в тканях без опухоли ($102,2 \pm 25,2$ мкг/мкм, $p < 0,0001$). При анализе 117 образцов АТК и 149 образцов первичного и вторичного РТК Z. Pap et al. [12] обнаружили, что частота положительных реакций составила 98,3 % для синдекана-1 в аденомах, тогда как в карциномах она была равна 62,4 %, по мере прогрессирования РТК экспрессия синдекана-1 уменьшалась. Образцы первичного РТК имели более низкую экспрессию синдекана-1, чем вторичного, что, возможно, свидетельствует о различиях в их канцерогенезе. J. Al-Maghrabi [22] изучали ткани 202 первичных РТК, 41 аденомы и 37 нормальных образцов слизистой оболочки толстой кишки, отсутствие иммуноэкспрессии синдекана-1 наблюдали соответственно в 72 (42,6 %), 5 (12,2 %) и 3 (8,1 %) случаях. Низкая экспрессия синдекана-1 при РТК была связана с метастазами в лимфатические узлы, отдаленными метастазами, лимфоваскулярной инвазией и рецидивом опухоли и ассоциировалась с низкими показателями общей выживаемости и вероятности безрецидивной выживаемости.

Необходимо отметить и имеющиеся противоречия в трактовке выраженности экспрессии синдекана-1. J.R. Conejo et al. [14] обнаружили, что при раке поджелудочной железы синдекан-1 присутствовал в умеренном или большом количестве в большинстве раковых клеток в опухолевой массе, а также в метастазах. В панкреатических опухолях экспрессия мРНК синдекана-1 была выше в 2,4 раза по сравнению с образцами при хроническом панкреатите и в 10,6 раза, чем в нормальной ткани поджелудочной железы. Уровни мРНК синдекана-1 при других злокачественных новообразованиях ЖКТ (рак пищевода, желудка, печени, РТК) существенно не отличались от состояния в соответствующих нормальных образцах. Y. Hashimoto et al. [16] не выявили разницы в выживаемости между больными РТК с низким или высоким уровнем опухолевого или стромального синдекана-1, в то время как K. Björkman et al. [23] отметили неблагоприятный прогноз у пациентов при РТК с высоким содержанием синдекана-1.

S.Y. Kim et al. [18] обнаружили экспрессию синдекана-1 в клеточных элементах 212 (96,8 %) из 230 образцов первичного РТК, из них в 131 случае выявлена преимущественно мембранная

иммунопозитивность, в 81 – преимущественно цитоплазматическое окрашивание. Смешанное мембранное и цитоплазматическое окрашивание отмечено в 154 наблюдениях, в 93 случаях обнаружена положительная реакция стромы. Иммунопозитивность эпителиального синдекана-1 оказалась статистически значимо связана с размером опухоли и экспрессией рецептора эпидермального фактора роста, но не с метастазами в лимфатические узлы, отдаленными метастазами, лимфатической или сосудистой инвазией, мутациями генов. Иммунопозитивность стромального синдекана-1 была связана с мужским полом ($p = 0,018$).

Клеточные элементы соединительной ткани из окружения рака молочной железы, легких, мочевого пузыря, РТК могут иметь повышенную экспрессию синдекана-1. Они представляют собой веретенообразные клетки с миофибробластической дифференцировкой и, возможно, способствуют дедифференцировке опухолевых клеток и развитию метастазов [15].

Кластер дифференцировки плазматических клеток CD138 может быть экспрессирован не только на опухоль-инфильтрирующих плазматических клетках, но и на эпителиоцитах толстой кишки, клеточных элементах и в строме РТК, изменения его уровня выявлены и при воспалительных процессах, и при различных видах рака. В большинстве публикаций утверждается, что в тканях РТК экспрессия синдекана-1 значительно ниже, чем в тканях без опухоли, она коррелирует с поддержанием эпителиальной морфологии, а потеря связана с эпителиально-мезенхимальным переходом. Дефицит данного протеогликана приводит к повышенной восприимчивости к развитию РТК на фоне колита, а снижение уровня может служить индикатором прогрессирования опухоли, плохих показателей общей выживаемости и низкой вероятности выживаемости без рецидива. На фоне этого выделяются прямо противоположные данные, согласно которым уровень мРНК синдекана-1 в опухолевой ткани при РТК такой же, как в нормальных тканях, разница в выживаемости между пациентами с низким или высоким уровнем опухолевого или стромального синдекана-1 отсутствует и даже прогноз для жизни пациентов при РТК с высоким уровнем синдекана-1 неблагоприятен.

АКЛ и экспрессия синдекана-1

По мнению части исследователей, присутствие синдекана-1 или его выраженная экспрессия в АКЛ является свидетельством благоприятного прогноза для жизни пациентов. По сравнению с нормальным эпителием, АКЛ, особенно низко-

дифференцированные опухоли, экспрессируют меньшее количество основных гепарансульфатных протеогликанов, связанных с клеточной поверхностью (наиболее часто синдекан-1) [24]. CD138 задерживает развитие опухолей легких, потеря экспрессии синдекана-1 в клетках АКЛ связана с более высокой степенью злокачественности и худшим клиническим прогнозом [25].

Вместе с этим есть публикации, описывающие связь синдекана-1 с повышением инвазивных свойств АКЛ. По данным N.M. Linnerth et al. [26], его уровень увеличен в ткани АКЛ и плоскоклеточного рака легкого. Важно отметить, что возрастание отмечено на ранних стадиях опухолей, без поражения лимфатических узлов. Экспрессия синдекана значительно выше в злокачественных эпителиальных клетках и макрофагах, полученных из АКЛ человека [27]. Четыре из 18 линий клеток рака легких экспрессировали большое количество мРНК синдекана-1 и имели тенденцию прикрепляться к культуральным чашкам, при этом в прикрепившихся клетках его экспрессия была значительно больше, чем в неприкрепившихся, в пределах одной и той же клеточной линии [11]. Уровень синдекана-1 постоянно увеличен в опухолях легких трансгенных мышей MMTV-IGF-II относительно не содержащей опухоли трансгенной и нормальной легочной ткани вокруг опухоли [26]. Протеогликан играет важную роль в инвазивных свойствах клеток АКЛ: подавление его экспрессии *in vitro* снижало уровень матриксной металлопротеиназы-9 и ослабляло инвазивную способность клеточных элементов A549, а *in vivo* уменьшало объем опухолевой массы и метастазирование [27].

В литературе нет однозначного мнения насчет прогностического значения выраженности экспрессии маркера плазматических клеток CD138 для жизни пациентов с АКЛ. Синдекан-1 задерживает развитие опухолей легких, низкодифференцированные АКЛ экспрессируют меньшее количество данного протеогликана, потеря его экспрессии в клетках АКЛ связана с более высокой степенью злокачественности и худшим клиническим прогнозом для жизни пациентов. В связи с этим ожидаемо, что присутствие или выраженная экспрессия синдекана-1 в АКЛ является свидетельством благоприятного прогноза. Вместе с этим есть и прямо противоположные наблюдения: описано значительное возрастание уровня синдекана-1 в злокачественных опухолях легких и в клинических условиях, и в эксперименте по сравнению с неизменной легочной тканью. Подавление экспрессии CD138 ослабляло инвазивную способность клеток АКЛ в куль-

туре, а в эксперименте ингибировало рост опухоли и метастазирование.

АКЛ и экспрессия маркера плазматических клеток CD38

CD38, будучи многофункциональной гидролазой, катализирует деградацию NAD^+ или NADP^+ с образованием циклической АДФ-рибозы и никотинамида [28, 29]. Выявлена сверхэкспрессия CD38 в опухолевых клетках 11 из 27 образцов АКЛ пациентов, повышение экспрессии CD38 коррелирует с плохой выживаемостью пациентов [29, 30]. На основании изучения экспрессии шести белков (CD49B, UQCRC2, SMAD1, FOXM1, CD38, KAP1) X. Yu et al. [31] разделили пациентов с АКЛ на группы высокого и низкого риска прогрессирования, CD38 был ассоциирован с плохим прогнозом для жизни пациентов. X. Bu et al. [29] обнаружили, что у мышей дикого типа и мышей с дефицитом ARH1 делеция гена, кодирующего CD38, снижает образование опухолей. У некоторых линий рака легких человека экспрессия мРНК и белка CD38 была значительно выше, чем в нормальных клетках. Нокаут этого гена с помощью CRISPR/Cas9 в A549 подавлял адгезионно-независимую пролиферацию, инвазию и рост ксенотрансплантатов у голых мышей.

Ферментативная активность экспрессируемого опухолью CD38 *in vitro* способствует миграции, пролиферации и образованию колоний клеток АКЛ. Ингибирование активности или применение антагонистов CD38 *in vivo* приводили к такому же подавлению пролиферации и метастазированию опухоли, как и нокаут или мутация гена CD38 [30]. Некоторые линии клеток и образцы тканей АКЛ человека имеют повышенную экспрессию CD38; по мнению всех исследователей, высокое содержание данной гидролазы ассоциировано с плохим прогнозом для жизни пациентов. Нокаут гена, кодирующего CD38, ингибирует пролиферацию опухолевых клеточных элементов, их инвазию и рост самой опухоли у экспериментальных животных.

Заключение

В литературе нет однозначного мнения насчет экспрессии маркера плазматических клеток CD138, который может обнаруживаться не только на плазмócитах, инфильтрирующих РТК, но и на самих опухолевых клетках, а также в строме РТК. В большинстве публикаций утверждается, что экспрессия синдекана-1 в тканях РТК значительно ниже, чем в тканях без опухоли, коррелирует с поддержанием эпителиальной морфологии, а потеря связана с эпителиально-мезенхимальным

переходом. Дефицит синдекана-1 приводит к повышенной восприимчивости к развитию РТК на фоне колита, а снижение уровня может служить индикатором прогрессирования опухоли, плохих показателей общей выживаемости и низкой вероятности выживаемости без рецидива. Однако есть прямо противоположные данные, согласно которым уровень мРНК синдекана-1 при РТК существенно не отличается от его содержания в нормальных тканях, отсутствует разница в выживаемости между пациентами с низким или высоким уровнем опухолевого или стромального синдекана-1, у пациентов при РТК с повышенным содержанием CD138 прогноз для жизни неблагоприятен. Столь же противоречиво и прогностическое значение для жизни пациентов с АКЛ выраженности экспрессии CD138. С одной стороны, показано, что синдекан-1 задерживает развитие опухолей легких, низкодифференцированные АКЛ экспрессируют меньшее количество данного протеогликана, потеря его экспрессии в клетках АКЛ связана с более высокой степенью злокачественности и худшим клиническим прогнозом для жизни пациентов. Вместе с тем описано значительное возрастание уровня синдекана-1 в злокачественных опухолях легких по сравнению с неизменной легочной тканью; подавление экспрессии синдекана ослабляло инвазивную способность клеток АКЛ в культуре, а в эксперименте ингибировало рост опухоли и метастазирование; некоторые линии клеток и образцы тканей АКЛ человека имеют повышенную экспрессию CD38, что, по общему мнению исследователей, ассоциировано с плохим прогнозом для жизни пациентов.

Такая выраженная противоречивость публикаций может служить свидетельством того, что проблеме экспрессии плазмócитарных маркеров в тканях злокачественных новообразований нельзя считать окончательно решенной. Полученные результаты касаются в основном отдельных фактов. Скорее всего, только комплексный подход к данной проблеме может привести к значимым результатам в изучении основных механизмов адгезии и функционирования клеточных элементов опухоли, что может иметь не только теоретическое, но и прикладное значение в связи с возможностью влиять на патогенетические механизмы прогрессирования рака.

Список литературы / References

1. Yang J., Tang C., Li C., Li X., Yang W. Construction of an immune-related gene prognostic model with experimental validation and analysis of immune

- cell infiltration in lung adenocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2024;28(1):297. doi: 10.3892/ol.2024.14430
2. Kurebayashi Y., Emoto K., Hayashi Y., Kamiyama I., Ohtsuka T., Asamura H., Sakamoto M. Comprehensive immune profiling of lung adenocarcinomas reveals four immunosubtypes with plasma cell subtype a negative indicator. *Cancer Immunol. Res.* 2016;4(3):234–247. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0214
3. Patel A.J., Khan N., Richter A., Naidu B., Drayson M.T., Middleton G.W. Deep immune B and plasma cell repertoire in non-small cell lung cancer. *Front. Immunol.* 2023;14:1198665. doi: 10.3389/fimmu.2023.1198665
4. Liang Y., Sun D., Xu Q., Mao X., Li M., Gao X., Yu S. Increase CD24⁺CD27⁺ B cells within pleural effusions derived from lung adenocarcinoma presents enhanced potential for clinical utility. *Immunobiology.* 2025;230(5):153109. doi: 10.1016/j.imbio.2025.153109
5. Chen-Kiang S. Cell-cycle control of plasma cell differentiation and tumorigenesis. *Immunol. Rev.* 2003;194:39–47. doi: 10.1034/j.1600-065x.2003.00065.x
6. Ramalingam P., Adeagbo B., Bollag R., Lee J., Reid-Nicholson M. Metastatic hepatocellular carcinoma with CD138 positivity: an unusual mimic of multiple myeloma? *Diagn. Cytopathol.* 2008;36(10):742–748. doi: 10.1002/dc.20888
7. Rawstron A.C. Immunophenotyping of plasma cells. *Curr. Protoc. Cytom.* 2006;6(6):23. doi: 10.1002/0471142956.cy0623s36
8. Kumar-Singh A., Parniewska M.M., Giotopoulou N., Javadi J., Sun W., Szatmári T., Dobra K., Hjerpe A., Fuxe J. Nuclear syndecan-1 regulates epithelial-mesenchymal plasticity in tumor cells. *Biology (Basel).* 2021;10(6):521. doi: 10.3390/biology10060521
9. Katakam S.K., Pelucchi P., Cocola C., Reinbold R., Vlodavsky I., Greve B., Götte M. Syndecan-1-dependent regulation of heparanase affects invasiveness, stem cell properties, and therapeutic resistance of Caco2 colon cancer cells. *Front. Oncol.* 2020;10:774. doi: 10.3389/fonc.2020.00774
10. Kumar Katakam S., Tria V., Sim W.C., Yip G.W., Molgora S., Karnavas T., Elghonaimy E.A., Pelucchi P., Piscitelli E., Ibrahim S.A., Zucchi I., Reinbold R., Greve B., Götte M. The heparan sulfate proteoglycan syndecan-1 regulates colon cancer stem cell function via a focal adhesion kinase-Wnt signaling axis. *FEBS J.* 2021;288(2):486–506. doi: 10.1111/febs.15356
11. Nanki N., Fujita J., Yang Y., Hojo S., Bandoh S., Yamaji Y., Ishida T. Expression of oncofetal fibronectin and syndecan-1 mRNA in 18 human lung cancer cell lines. *Tumour Biol.* 2001;22(6):390–396. doi: 10.1159/000050642
12. Pap Z., Pávai Z., Dénes L., Kovalszky I., Jung J. An immunohistochemical study of colon adenomas and carcinomas: E-cadherin, syndecan-1, Ets-1. *Pathol. Oncol. Res.* 2009;15(4):579–587. doi: 10.1007/s12253-009-9157-x
13. Sanderson R.D., Lalor P., Bernfield M. B lymphocytes express and lose syndecan at specific stages of differentiation. *Cell Regul.* 1989;1(1):27–35. doi: 10.1091/mbc.1.1.27
14. Conejo J.R., Kleeff J., Koliopanos A., Matsuda K., Zhu Z.W., Goecke H., Bicheng N., Zimmermann A., Korc M., Friess H., Büchler M.W. Syndecan-1 expression is up-regulated in pancreatic but not in other gastrointestinal cancers. *Int. J. Cancer.* 2000;88(1):12–20. doi: 10.1002/1097-0215(20001001)88:1<12::aid-ijc3>3.0.co;2-t
15. Mennerich D., Vogel A., Klamann I., Dahl E., Lichtner R.B., Rosenthal A., Pohlenz H.D., Thierach K.H., Sommer A. Shift of syndecan-1 expression from epithelial to stromal cells during progression of solid tumours. *Eur. J. Cancer.* 2004;40(9):1373–1382. doi: 10.1016/j.ejca.2004.01.038
16. Hashimoto Y., Skacel M., Adams J.C. Association of loss of epithelial syndecan-1 with stage and local metastasis of colorectal adenocarcinomas: an immunohistochemical study of clinically annotated tumors. *BMC Cancer.* 2008;8:185. doi: 10.1186/1471-2407-8-185
17. Binder Gallimidi A., Nussbaum G., Hermano E., Weizman B., Meirovitz A., Vlodavsky I., Götte M., Elkin M. Syndecan-1 deficiency promotes tumor growth in a murine model of colitis-induced colon carcinoma. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174343. doi: 10.1371/journal.pone.0174343
18. Kim S.Y., Choi E.J., Yun J.A., Jung E.S., Oh S.T., Kim J.G., Kang W.K., Lee S.H. Syndecan-1 expression is associated with tumor size and EGFR expression in colorectal carcinoma: a clinicopathological study of 230 cases. *Int. J. Med. Sci.* 2015;12(2):92–99. doi: 10.7150/ijms.10497
19. Suhovskih A.V., Aidagulova S.V., Kashuba V.I., Grigorieva E.V. Proteoglycans as potential microenvironmental biomarkers for colon cancer. *Cell Tissue Res.* 2015;361(3):833–844. doi: 10.1007/s00441-015-2141-8
20. Levy P., Munier A., Baron-Delage S., di Gioia Y., Gespach C., Capeau J., Cherqui G. Syndecan-1 alterations during the tumorigenic progression of human colonic Caco-2 cells induced by human H-ras or polyoma middle T oncogenes. *Br. J. Cancer.* 1996;74(3):423–431. doi: 10.1038/bjc.1996.376
21. Peretti T., Waisberg J., Mader A.M., de Matos L.L., da Costa R.B., Conceição G.M., Lopes A.C., Nader H.B., Pinhal M.A. Heparanase-2, syndecan-1, and extracellular matrix remodeling in colorectal carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;20(8):756–765. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282fc2649
22. Al-Maghrabi J. Loss of expression of Syndecan-1 is associated with tumor recurrence, metastatic potential, and poor survival in patients with colorectal

carcinoma. *Pak. J. Med. Sci.* 2021;37(1):114–120. doi: 10.12669/pjms.37.1.2592

23. Björkman K., Mustonen H., Kaprio T., Haglund C., Böckelman C. Mucin 16 and kallikrein 13 as potential prognostic factors in colon cancer: Results of an oncological 92-multiplex immunoassay. *Tumour Biol.* 2019;41(7):1010428319860728. doi: 10.1177/1010428319860728

24. Nackaerts K., Verbeken E., Deneffe G., Vanderschueren B., Demedts M., David G. Heparan sulfate proteoglycan expression in human lung-cancer cells. *Int. J. Cancer.* 1997;74(3):335–345. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19970620)74:3<335::aid-ijc18>3.0.co;2-a

25. Parimon T., Brauer R., Schlesinger S.Y., Xie T., Jiang D., Ge L., Huang Y., Birkland T.P., Parks W.C., Habieli D.M., Hogaboam C.M., Gharib S.A., Deng N., Liu Z., Chen P. Syndecan-1 controls lung tumorigenesis by regulating miRNAs packaged in exosomes. *Am. J. Pathol.* 2018;188(4):1094–1103. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.12.009

26. Linnerth N.M., Sirbovan K., Moorehead R.A. Use of a transgenic mouse model to identify markers of human lung tumors. *Int. J. Cancer.* 2005;114(6):977–982. doi: 10.1002/ijc.20814

27. Tsoyi K., Osorio J.C., Chu S.G., Fernandez I.E., de Frias S.P., Sholl L., Cui Y., Tellez C.S.,

Siegfried J.M., Belinsky S.A., Perrella M.A., El-Chemaly S., Rosas I.O. Lung adenocarcinoma Syndecan-2 potentiates cell invasiveness. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019;60(6):659–666. doi: 10.1165/rcmb.2018-0118OC

28. Summerhill R.J., Jackson D.G., Galione A. Human lymphocyte antigen CD38 catalyzes the production of cyclic ADP-ribose. *FEBS Lett.* 1993;335(2):231–233. doi: 10.1016/0014-5793(93)80735-d

29. Bu X., Kato J., Hong J.A., Merino M.J., Schrupp D.S., Lund F.E., Moss J. CD38 knockout suppresses tumorigenesis in mice and clonogenic growth of human lung cancer cells. *Carcinogenesis.* 2018;39(2):242–251. doi: 10.1093/carcin/bgx137

30. Gao L., Liu Y., Du X., Ma S., Ge M., Tang H., Han C., Zhao X., Liu Y., Shao Y., Wu Z., Zhang L., Meng F., Xiao-Feng Qin F. The intrinsic role and mechanism of tumor expressed-CD38 on lung adenocarcinoma progression. *Cell Death Dis.* 2021;12(7):680. doi: 10.1038/s41419-021-03968-2

31. Yang J., Tang C., Li C., Li X., Yang W. Construction of an immune-related gene prognostic model with experimental validation and analysis of immune cell infiltration in lung adenocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2024;28(1):297. doi: 10.3892/ol.2024.14430

Сведения об авторах:

Фурсов Сергей Александрович, д.м.н., проф., ORCID: 0009-0004-1637-256X, e-mail: fursovsa@yandex.ru

Соловечук Леонид Леонидович, ORCID: 0009-0000-6543-0368, e-mail: Leonidsolovenchuk@gmail.com

Нибожин Андрей Валерьевич, ORCID: 0009-0000-2710-7092, e-mail: andreynib@gmail.com

Шеплев Борис Валентинович, д.м.н., ORCID: 0009-0008-4140-3531, e-mail: shepa@icloud.com

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8182-5084, e-mail: imai@mail.ru

Information about the authors:

Sergey A. Fursov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0009-0004-1637-256X, e-mail: fursovsa@yandex.ru

Leonid L. Solovenchuk, ORCID: 0009-0000-6543-0368, e-mail: Leonidsolovenchuk@gmail.com

Abdrey V. Nibozhin, ORCID: 0009-0000-2710-7092, e-mail: andreynib@gmail.com

Boris V. Sheplev, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0008-4140-3531, e-mail: shepa@icloud.com

Igor V. Maiborodin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8182-5084, e-mail: imai@mail.ru

Поступила в редакцию 17.02.2026

После доработки 06.05.2026

Принята к публикации 14.07.2026

Received 17.02.2026

Revision received 06.05.2026

Accepted 14.07.2026

Анатомическое обоснование контралатерального переноса спинномозгового нерва C₇ в позицию C₈

Н.С. Горбунов^{1,2}, К.В. Кобер³, Э.В. Каспаров¹, С.И. Ростовцев², Д.Н. Горбунов²,
Д.Н. Лебедева⁴, Б.Ю. Никишаев²

¹ НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

² Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

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

⁴ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Резюме

Для восстановления функции верхней конечности используют контралатеральный перенос спинномозгового нерва C₇. Цель исследования – выявить анатомические условия прямого анастомоза контралатеральных спинномозговых нервов C₇ и C₈ предтрахеальными путями. **Материал и методы.** У 165 трупов мужчин и женщин 34–97 лет определили протяженность подкожного, комбинированного и заднего грудино-ключично-сосцевидного путей. У 182 плечевых сплетений (165 – справа и 17 – слева) длину спинномозговых нервов C₇ и C₈, среднего и нижнего стволов и их передних разделений измерили дважды: до и после удаления эпинеурия. **Результаты и их обсуждение.** Общая протяженность подкожного пути составляет $187,3 \pm 11,5$ мм, значительно меньше у комбинированного – $169,7 \pm 11,5$ мм и заднего грудино-ключично-сосцевидного – $137,9 \pm 11,4$ мм. При одновременном переносе навстречу друг другу наиболее протяженного перинеурального комплекса-донора, состоящего из спинномозгового нерва C₇, среднего ствола и его переднего разделения ($79,5 \pm 16,4$ мм), с одной стороны, и эпинеурального комплекса-реципиента, состоящего из спинномозгового нерва C₈, нижнего ствола и его переднего разделения ($73,6 \pm 17,1$ мм), с другой, прямой анастомоз подкожным путем возможен в 22 % случаев, комбинированным – в 42,9 %, задним грудино-ключично-сосцевидным – в 80,2 %. **Заключение.** При контралатеральном переносе перинеурального комплекса-донора, состоящего из спинномозгового нерва C₇, среднего ствола и его переднего разделения, прямой анастомоз задним грудино-ключично-сосцевидным путем со спинномозговым нервом C₈ возможен в 80,2 % случаев, нижним стволом – в 53,9 %, передним разделением – в 11,5 %.

Ключевые слова: контралатеральный перенос, спинномозговой нерв C₇, спинномозговой нерв C₈, средний ствол, нижний ствол, передние разделения, эпинеуральный комплекс, перинеуральный комплекс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Горбунов Н.С., e-mail: gorbunov_ns@mail.ru

Для цитирования. Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И., Горбунов Д.Н., Лебедева Д.Н., Никишаев Б.Ю. Анатомическое обоснование контралатерального переноса спинномозгового нерва C₇ в позицию C₈. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):73–79. doi: 10.18699/SSMJ20260507

Anatomical justification of the contralateral transfer of the C₇ spinal nerve to the C₈ position

N.S. Gorbunov^{1,2}, K.V. Kober³, E.V. Kasparov¹, S.I. Rostovtsev², D.N. Gorbunov²,
D.N. Lebedeva⁴, B.Yu. Nikishaev²

¹ Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of SB RAS
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g

² Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

³ Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky
660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya st., 16

⁴ Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia
664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya st., 1

Abstract

Contralateral transfer of the spinal nerve C₇ is used to restore the function of the upper limb. Aim of the study was to identify the anatomical conditions of direct anastomosis of the contralateral spinal nerves C₇ and C₈ by the pretracheal pathways. **Material and methods.** The lengths of the subcutaneous, combined, and posterior sternocleidomastoid pathways were determined in 165 corpses of men and women 34–97 years old. In 182 brachial plexuses (165 on the right and 17 on the left), the lengths of the spinal nerves C₇ and C₈, the middle and lower trunks and their anterior divisions were measured twice: before and after the removal of the epineurium. **Results and discussion.** The total length of the subcutaneous pathway is 187.3 ± 11.5 mm, significantly less in the combined – 169.7 ± 11.5 mm and posterior sternocleidomastoid – 137.9 ± 11.4 mm. When the longest donor perineural complex, consisting of the C₇ spinal nerve, the middle trunk and its anterior division (79.5 ± 16.4 mm), is simultaneously transferred towards each other, on one side, and the recipient epineural complex, consisting of the C₈ spinal nerve, the lower trunk and its anterior division (73.6 ± 17.1 mm), on the other direct anastomosis by subcutaneous route is possible in 22 % cases, combined – in 42.9 %, behind the sternocleidomastoid – in 80.2 %. **Conclusions.** In contralateral transfer of the perineural donor complex consisting of the C₇ spinal nerve, the middle trunk and its anterior division, direct anastomosis behind the sternocleidomastoid pathway with the C₈ spinal nerve is possible in 80.2 % case, the lower trunk – in 53.9 %, the anterior division – in 11.5 %.

Key words: contralateral transfer, spinal nerve C₇, spinal nerve C₈, middle trunk, lower trunk, anterior divisions, epineural complex, perineural complex.

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

Correspondence author. Gorbunov N.S., e-mail: gorbunov_ns@mail.ru

Citation. Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I., Gorbunov D.N., Lebedeva D.N., Nishchaev B.Yu. Anatomical justification of the contralateral transfer of the C₇ spinal nerve to the C₈ position. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):73–79. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260507

Введение

Операции контралатерального переноса спинномозгового нерва C₇ успешно выполняются на протяжении 39 лет в 83 странах, особенно активно – в США и Китае [1, 2]. Несмотря на эффективность и большой объем хирургических вмешательств, увеличивается количество исследований, посвященных анатомическому обоснованию новых и существующих путей проведения нерва-донора и нерва-реципиента [3, 4]. При этом руководствуются правилом, которое предусматривает выполнение прямого анастомоза между нервами без натяжения, как можно ближе к парализованным мышцам [5, 6].

Перенос спинномозгового нерва C₇ на противоположную сторону осуществляют разными путями, от самого длинного, подкожного, до самого короткого, внутривerteбрального [7, 8]. По-

верхностные пути более просты в исполнении, позволяют выполнить прямой анастомоз ближе к парализованным мышцам, но являются протяженными и часто требуют удлинения донора ауто-трансплантатом [9, 10]. Глубокие пути короче, достаточны по длине донора для прямого анастомоза, но сложны в исполнении, травматичны и располагаются дальше от парализованных мышц, что увеличивает время регенерации [11, 12].

Анатомическими исследованиями с моделированием операций на трупах установлено, что прямые анастомозы с высокой частотой возможны и при использовании поверхностных путей [10]. Для этого в качестве донора и реципиента, предлагается использовать наиболее протяженные комплексы, состоящие из спинномозговых нервов, стволов и их разделений [10]. При этом необходимо освободить их от второстепенных ветвей, тем самым обеспечив максимальную дли-

ну и мобильность. В других исследованиях предлагается освобождать донор от эпинеургии, что позволяет увеличить его длину [13].

Несмотря на достигнутые успехи, все еще остаются неоднозначные мнения о выборе донора и реципиента наибольшей протяженности, оптимальных по длине пути их проведения [14]. Целью настоящего исследования послужило выявление анатомических условий прямого анастомоза контралатеральных спинномозговых нервов C7 и C8 предтрахеальными путями.

Материал и методы

Исследование проведено в период с 2016 по 2025 г., в Красноярском краевом бюро судебно-медицинской экспертизы, Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого и НИИ медицинских проблем Севера на 165 трупах мужчин ($n = 90$) и женщин ($n = 75$), умерших в возрасте 34–97 лет от сердечно-легочных и онкологических заболеваний. Хранение трупов осуществлялось в холодильной камере при температуре 3–5 °С. Исследование проводилось не позднее 20 ч с момента смерти на основании протокола, одобренного этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (№ 127/4 от 25.09.2024).

У всех трупов измерена длина трех предтрахеальных путей переноса контралатеральных спинномозговых нервов C₇ и C₈: подкожного, комбинированного и заднего грудино-ключично-сосцевидного. Длину каждого пути определяли от межпозвоночного (C₆₋₇) отверстия (место выхода спинномозгового нерва C₇) до середины нижнего края ключицы (точка бифуркации нижнего ствола плечевого сплетения на переднее и заднее разделения) противоположной стороны. Длину подкожного пути определяли после двустороннего подключичного дугообразного разреза и препарирования шейного кожного лоскута. Сантиметровую ленту проводили от позвонков через межлестничное пространство впереди двух грудино-ключично-сосцевидных мышц (рис. 1). Длину комбинированного пути определяли позади грудино-ключично-сосцевидной мышцы одной стороны и впереди противоположной. Длину заднего грудино-ключично-сосцевидного пути определяли после проведения сантиметровой ленты позади этих двух мышц.

В дальнейшем выполнено препарирование всех структур плечевого сплетения правой (165/182) и левой (17/182) сторон. С помощью электронного штангенциркуля измерена длина

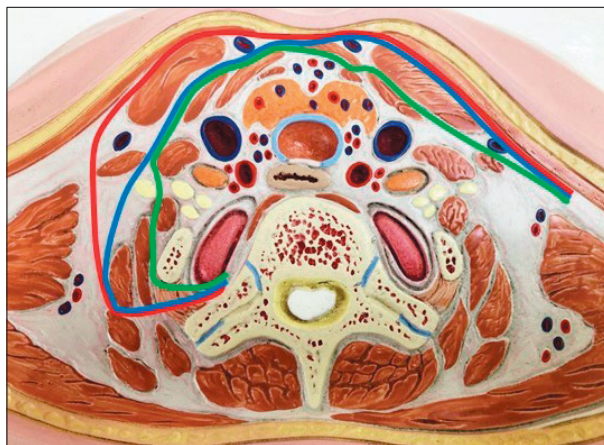


Рис. 1. Схематическое изображение оперативных путей проведения нервов: подкожного (красный), комбинированного (синий) и заднего грудино-ключично-сосцевидного (зеленый)

Fig. 1. Schematic representation of the operative nerve pathways: subcutaneous (red), combined (blue) and behind the sternocleidomastoid (green)

спинномозговых нервов C₇ и C₈, среднего и нижнего стволов, их передних разделений. Длину нерва C₇ определяли от межпозвоночного отверстия до условной границы со средним стволом, соответствующей линии, проходящей через начало верхнего и нижнего стволов. Начало верхнего ствола определяли по месту слияния спинномозговых нервов C₅–C₆, а нижнего – C₈–Th₁. Длину среднего ствола измеряли до бифуркации, а переднего разделения – до места слияния с передним разделением верхнего ствола, т. е. до начала латерального пучка. Длину спинномозгового нерва C₈ определяли от места выхода из межпозвоночного отверстия до его объединения с Th₁, нижнего ствола – до бифуркации, переднего разделения – до первой ветви медиального пучка.

После удаления эпинеургии повторно измеряли длину каждого препарата плечевого сплетения ($n = 182$). Соединительнотканые оболочки идентифицировали с помощью налобной лупы Magnifier (Китай) при увеличении 2,5: эпинеургии рыхло связан с периневрием, а последний плотно сращен с нервными пучками. После сравнения показателей находили разницу, абсолютное и относительное количество сплетений, длина которых после удаления эпинеургии осталась неизменной, уменьшилась, увеличилась.

В связи с отсутствием значимых билатеральных особенностей длины спинномозговых нервов C₇ и C₈, среднего и нижнего стволов, их передних разделений поиск наиболее протяженного донора и реципиента проводился на основании общей

выборки. В заключении сравнили длину трех предтрахеальных путей с общей длиной донора и реципиента. Положительным для выполнения прямого анастомоза считали результат, когда общая длина донора и реципиента равна протяженности пути или меньше на допустимую величину (дефект до 10 мм) натяжения нервов [5].

Из полученных результатов в программе MS Excel 12.0 (Microsoft Corporation, США) сформирована база данных и с помощью пакета Statistica for Windows 12.0 0 (StatSoft, США) проведен ее анализ. Проверку показателей на нормальность распределения выполнили с помощью критерия Колмагорова – Смирнова, в дальнейшем использовали параметрические методики. У каждого показателя выборки определили среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), межгрупповые различия (при $p < 0,05$) находили по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Выявлено, что предтрахеальный подкожный путь является самым протяженным, его длина ($187,3 \pm 11,5$ мм) значимо ($p < 0,001$) больше, чем комбинированного ($169,7 \pm 11,5$ мм) и заднего грудино-ключично-сосцевидного ($137,9 \pm 11,4$ мм). Успешно преодолеть эти расстояния и выполнить прямой анастомоз с допустимым натяжением можно только при перемещении навстречу наиболее длинных донора и реципиента. Самым протяженным донором является периневральный комплекс, состоящий из спинномозгового нерва C₇, среднего ствола и его переднего разделения, длина которого колеблется от 49 до 146 мм ($79,5 \pm 16,4$ мм). Попарное сравнение позволило выявить, что после удаления эпинеурии длина данного комплекса увеличивается в 81,9

% случаев (149/182) на 0,5–72,0 мм. При перемещении в медиально-нисходящем направлении под углом 15–20° этот комплекс-донор достигает передней срединной линии подкожным путем в 43,4 % случаев (79/182), комбинированным – в 83 % (151/182), задним грудино-ключично-сосцевидным – в 100 % (182/182).

Более протяженным реципиентом является эпинеуральный комплекс, состоящий из спинномозгового нерва C₈, нижнего ствола и его переднего разделения, длина которого колеблется от 27,2 до 121,5 мм ($73,6 \pm 17,1$ мм). Согласно результатам попарного сравнения, после удаления эпинеурии длина этого комплекса в 70,9 % случаев (129/182) уменьшается на 0,1–38,4 мм. При переносе реципиента навстречу донору его длины достаточно для достижения передней срединной линии подкожным и комбинированным путями в 14,3 % (26/182), задним грудино-ключично-сосцевидным – в 40,7 % (74/182).

Таким образом, выявлены наиболее длинные периневральный комплекс-донор ($79,5 \pm 16,4$ мм) и эпинеуральный комплекс-реципиент ($73,6 \pm 17,1$ мм), первый значимо ($p < 0,001$) больше второго. Общая длина донора и реципиента колеблется от 82,2 до 217,7 мм, а среднее значение равно $153,2 \pm 26,0$ мм, что меньше подкожного ($187,3 \pm 11,5$ мм) и комбинированного ($169,7 \pm 11,5$ мм) путей, но больше заднего грудино-ключично-сосцевидного ($137,9 \pm 11,4$ мм) ($p < 0,001$).

Следовательно, имеются анатомические предпосылки для предтрахеального прямого анастомоза между контралатеральными спинномозговыми нервами C₇ и C₈ (рис. 2). Для этого необходимо у комплекса-донора удалить эпинеурию, после чего проксимально перерезать заднее и дистально переднее разделения, а у эпинеурального комплекса-реципиента – проксимально

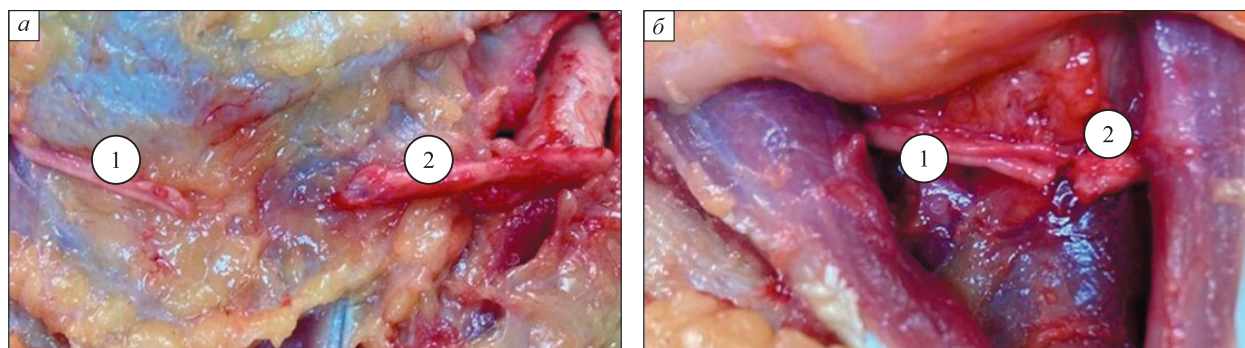


Рис. 2. Отношение правого периневрального (1) и левого эпинеурального (2) комплексов при контралатеральном переносе подкожным (а) и задним грудино-ключично-сосцевидным (б) путями

Fig. 2. The ratio of the right perineural (1) and left epineural (2) complexes during contralateral subcutaneous (a) and posterior sternocleidomastoid (b) pathways

спинномозговой нерв C_8 и дистально Th_1 . При одновременном переносе навстречу друг другу периневрального комплекса-донора, с одной стороны, и эпиневрального комплекса-реципиента, с другой, прямой анастомоз с допустимым натяжением подкожным путем возможен в 22 % случаев (40/182), комбинированным – в 42,9 % (78/182), задним грудино-ключично-сосцевидным – в 80,2 % (146/182).

Обсуждение

Спинномозговые нервы плечевого сплетения неодинаково иннервируют верхнюю конечность: C_5 и C_6 ответственны за функцию плеча и локтя, C_8 и T_1 – кисти, а C_7 – всех отделов [15]. Поэтому контралатеральный спинномозговой нерв C_7 часто используют как идеальный донор [9, 16]. Для восстановления функции плеча и локтя его переносят в позицию мышечно-кожного, надлопаточного, лучевого и подмышечного нервов, а кисти – в позицию спинномозговых нервов C_7 и C_8 [17, 18]. Контралатеральный перенос спинномозгового нерва C_7 в позицию C_8 обладает важным преимуществом – он позволяет выполнить прямой анастомоз ближе к парализованным мышцам на 90 мм [10], и актуальны исследования, раскрывающие анатомические условия, которые позволяют выполнить прямой анастомоз [3, 4, 10–12]. Согласно полученным нами данным, предтрахеальные пути являются протяженными, с расстоянием от 110,9 до 231,8 мм, и для их преодоления

требуются значительной длины донор и реципиент.

В результате сравнительного анализа нами подтвержден ранее установленный факт [13], что удаление эпиневрия позволяет увеличить длину донора на 0,5–72,0 мм. Обнаружено, что после удаления эпиневрия длина спинномозгового нерва C_7 увеличивается в 1,2 раза (на 0,3–25,0 мм), переднего разделения – в 1,5 раза (на 0,4–61,0 мм), а длина среднего ствола, наоборот, уменьшается (в 1,2 раза, на 0,1–17,0 мм) ($p < 0,001$). Следовательно, после удаления эпиневрия прирост длины спинномозгового нерва C_7 нивелируется уменьшением длины среднего ствола, а общее увеличение протяженности комплекса-донора на 100 % происходит за счет переднего разделения. Поэтому во время операции достаточно увеличить длину донора только за счет удаления эпиневрия переднего разделения (рис. 3).

Напротив, наибольшая длина реципиента – у эпиневрального комплекса, состоящего из спинномозгового нерва C_8 , нижнего ствола и его переднего разделения. После удаления эпиневрия длина спинномозгового нерва C_8 увеличивается в 1,5 раза (на 0,3–11,6 мм), нижнего ствола и его переднего разделения – наоборот, уменьшается соответственно в 1,7 раза (на 0,1–53,1 мм) и в 1,5 раза (на 0,4–36,4 мм). Следовательно, после удаления эпиневрия прирост длины спинномозгового нерва C_8 нивелируется уменьшением длины нижнего ствола и его переднего разделения. Поэтому во время операции у реципиента эпиневрив удалять не следует и необходимо исполь-

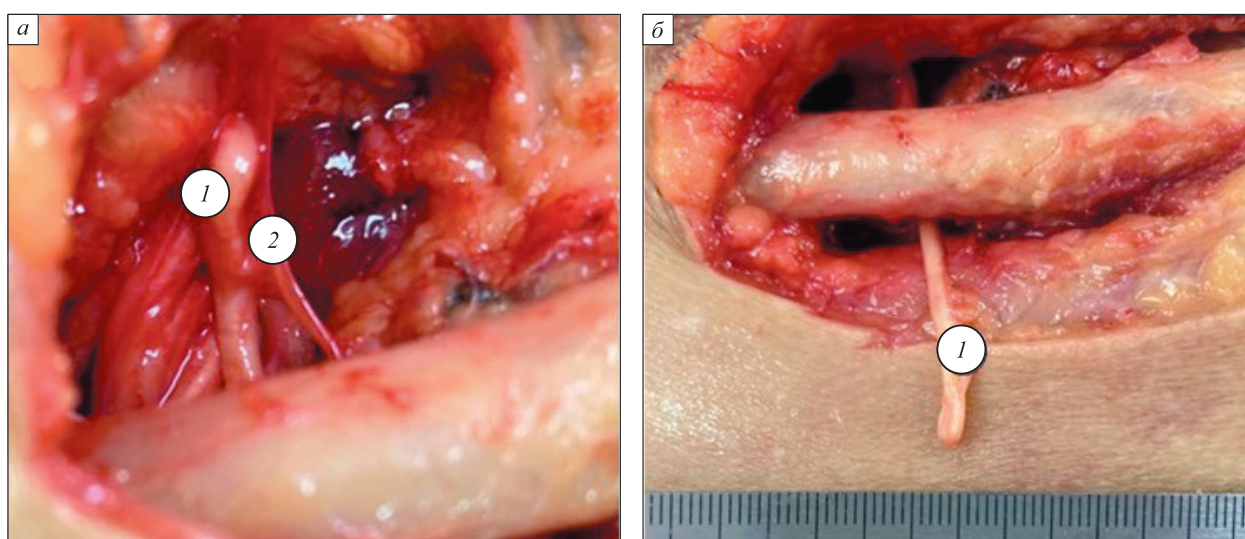


Рис. 3. Удлинение переднего разделения (1) среднего ствола до (а) и после (б) удаления эпиневрия (2)

Fig. 3. Elongation of the anterior division (1) of the middle trunk before (a) and after (b) removal of the epineurium (2)

зовать значимо более длинный эпинеуральный комплекс.

При сопоставлении протяженности трех путей с общей длиной перинеурального комплекса-донора и эпинеурального комплекса-реципиента установлено, что прямой анастомоз с допустимым натяжением задним грудино-ключично-сосцевидным путем возможен в 1,9–3,7 раза чаще, чем другими. Xu W. в качестве донора рекомендует использовать только спинномозговой нерв C₇, сохраняя двигательные волокна среднего ствола [15]. По нашим данным, длины этого донора ($31,0 \pm 8,4$ мм) хватает для прямого анастомоза с эпинеуральным комплексом противоположной стороны задним грудино-ключично-сосцевидным путем только в 14,3 % (26/182), а в остальных случаях требуется аутоотрансплантат длиной 10,0–93,4 мм.

Выявленный избыток общей длины комплекса-донора и комплекса-реципиента (до 80,4 мм) позволяет накладывать прямой анастомоз ближе к парализованным мышцам. Если выполнить контралатеральный перенос перинеурального комплекса в позицию нижнего ствола (ближе к мышцам на $21,7 \pm 7,7$ мм), прямой анастомоз с допустимым натяжением возможен в 53,9 % случаев (98/182), а в позицию переднего разделения (ближе к мышцам на $50,8 \pm 13,2$ мм) – в 11,5 % (21/182).

Заключение

При контралатеральном переносе задним грудино-ключично-сосцевидным путем перинеурального комплекса-донора, состоящего из спинномозгового нерва C₇, среднего ствола и его переднего разделения, прямой анастомоз со спинномозговым нервом C₈ возможен в 80,2 % случаев, с нижним стволом – в 53,9 %, с его передним разделением – в 11,5 %.

Список литературы / References

1. Yang L., Liu Y., Xie J., Zhang S., Jiang H., Wang J., Cao J., Zhang X., Li C., Cao N., Feng Y. Bibliometric analysis of C₇ nerve transfer surgery. *J. Neurorestoratology*. 2025;13(4):100210. doi: 10.1016/j.jnrt.2025.100210
2. Guo J., Zhao X., Lao J., Gao K. Contralateral C₇ nerve transfer to three recipient nerves-an optional surgical method in total brachial plexus avulsion combined with accessory and phrenic nerve injury. *Res. Sq*. 2023;102:355–362. doi: 10.21203/rs.3.rs-3677111/v1
3. Jiang S., Yan Z., Wang X., Tang C., Wang X., Zhang H. Neuroendoscopy-assisted modified anterior approach for contralateral cervical 7 nerve transfer: A

cadaveric study. *J. Craniofac. Surg*. 2025; 36(6):10–1097. doi: 10.1097/SCS.00000000000011412

4. Yan Z., Luo W., Gu J., Liu H., Meng Z., Wang X., Wei M., Wang X., Wang Y., Zhang H. Anatomic study and clinical application of C₇ nerve transfer surgery via the anterior vertebral approach for central upper limb spastic paralysis. *J. Craniofac. Surg*. 2025;36(1):309–313. doi: 10.1097/SCS.00000000000010764

5. Singh V.K., Haq A., Tiwari M., Saxena A.K. Approach to management of nerve gaps in peripheral nerve injuries. *Injury*. 2022;53(4):1308–1318. doi: 10.1016/j.injury.2022.01.031

6. Bertelli J.A., Tuffaha S., Sporer M., Seltser A., Cavalli E., Soldado F., Hill E. Distal nerve transfers for peripheral nerve injuries: indications and outcomes. *J. Hand Surg. Eur. Vol*. 2024;49(6):721–733. doi: 10.1177/17531934231226169

7. Bai Y., Han S., Guan J.-Y., Lin J., Zhao M.-G., Liang G.-B. Contralateral C₇ nerve transfer in the treatment of upper-extremity paralysis: a review of anatomical basis, surgical approaches, and neurobiological mechanisms. *Rev. Neurosci*. 2022;33(5):491–514. doi: 10.1515/revneuro-2021-0122

8. Li H.X., Xu K., Chen S.L., Wang S.F., Li W.J. Current techniques for the treatment of spasticity and their effectiveness. *EFORT Open Reviews*. 2025;10(5):237–249. doi: 10.1530/EOR-2024-0156

9. Wang G.B., Yu A.P., Ng C.Y., Lei G.W., Wang X.M., Qiu Y.Q., Feng J.T., Li T., Chen Q.Z., He Q.R., Ding F., Cui Sh.S., Gu Y.D., Xu J.G., Jiang S., Xu W.D. Contralateral C₇ to C₇ nerve root transfer in reconstruction for treatment of total brachial plexus palsy: anatomical basis and preliminary clinical results. *J. Neurosurg. Spine*. 2018;29(5):491–499. doi: 10.3171/2018.3.SPINE171251

10. Feng J., Wang T., Luo P. Contralateral C₇ transfer to lower trunk via a subcutaneous tunnel across the anterior surface of the chest and neck for total brachial plexus root avulsion: a cadaveric study. *J. Orthop. Surg. Res*. 2019;14(1):27. doi: 10.1186/s13018-019-1068-2

11. Yan Z., Luo W., Liu H., Wang X., Wei M., Wang X., Wang Y., Gu J., Zhang H. Anatomical study of cross-transfer of the contralateral C₇ nerve through the posterior epidural pathway of the cervical spine for the treatment of spastic paralysis of the upper limbs. *World Neurosurg*. 2024;181:e29–e34. doi: 10.1016/j.wneu.2023.02.100

12. Yao L., Yan Z., Wang X., Gu J., Liu H., Zhang H. Anatomical study of single incision contralateral C₇ nerve transfer through subdural pathway. *Front. Neuroanat*. 2024;18:1470913. doi: 10.3389/fnana.2024.1470913

13. Qin B., Fu G., Yang J., Wang Y., Zhu Q., Liu X., Zhu J.K., Gu L.Q. Microanatomy of the Separable Length of the C7. *J. Reconstr. Microsurg*. 2016;32(2):109–113. doi: 10.1055/s-0035-1563380

- 14 Pires Junior R.P., Portugal A.L., Oliveira J.N.P., Damasceno M.F., Ribeiro D.N., de Carvalho V.E.B.

Análise da predominância motora entre as divisões anterior e posterior de C₇ como auxílio na escolha da divisão de C₇ a ser utilizada na realização da neurotização contralateral. *BJRH*. 2025;8(1):1–18. [In Portuguese]. doi: 10.34119/bjhrv8n1-260

15. Xu W. Harnessing the uninjured hemisphere for treatment of the stroke or brain-injured patient—evolution of the contralateral C₇ transfer. *Hand Surg. Eur. Vol.* 2025;50(6):796–806. doi: 10.1177/17531934251314640

16. Yang F., Chen L., Wang H., Zhang J., Shen Y., Qiu Y., Qu Z., Li J., Xu W. Combined contralateral C₇ to

C₇ and L₅ to S₁ cross nerve transfer for treating limb hemiplegia after stroke. *J. Br. J. Neurosurg.* 2024;38(2):510–513. doi: 10.1080/02688697.2021.1910764

17. Ahmed S.H., Shekouhi R., Rais M.S., Chim H. Complete brachial plexus injuries: review of surgical techniques and functional outcomes. *Oper. Tech. Orthop.* 2025;35(1):101176. doi: 10.1016/j.oto.2025.101176

18. Bahm J., Beier J.P., Schäfe B. Der kontralaterale C₇ transfer. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 2024;56(1):74–83. [In German]. doi: 10.1055/a-2246-1704

Сведения об авторах:

Горбунов Николай Станиславович, д.м.н., проф., ORCID: 0009-0003-2542-0247, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru

Кобер Кристина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5209-182X, e-mail: k-kober@mail.ru

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., проф., ORCID: 0000000259881688, e-mail: rsimpn@scn.ru

Ростовцев Сергей Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1462-7379, e-mail: rostovcev.1960@mail.ru

Горбунов Дмитрий Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5570-5425, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru

Лебедева Дарья Николаевна, ORCID: 0009-0004-6580-0591, e-mail: bolonevadasha@mail.ru

Никишаев Богдан Юрьевич, ORCID: 0009-0007-9852-0571, e-mail: okbovnik3@gmail.com

Information about authors:

Nikolay S. Gorbunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0009-0003-2542-0247, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru

Kristina V. Kober, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5209-182X, e-mail: k-kober@mail.ru

Eduard W. Kasparov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: rsimpn@scn.ru

Sergey I. Rostovtsev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1462-7379, e-mail: rostovcev.1960@mail.ru

Dmitry N. Gorbunov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5570-5425, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru

Darya N. Lebedeva, ORCID: 0009-0004-6580-0591, e-mail: bolonevadasha@mail.ru

Bogdan Yu. Nikishaev, ORCID: 0009-0007-9852-0571, e-mail: okbovnik3@gmail.com

Поступила в редакцию 05.11.2025

Принята к публикации 07.08.2026

Received 05.11.2025

Accepted 07.08.2026

Влияние соматотипа и формы нижних конечностей на морфометрические характеристики стопы у юношей 17–19 лет

А.А. Хадисов¹, Х.А. Абдувосидов², Э.С. Кафаров¹

¹ Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова
364024, г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32

² Российский университет медицины Минздрава России
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

Морфометрические характеристики стопы формируются под влиянием соматотипа и фронтальной оси нижних конечностей, что отражается на высоте продольного свода и риске формирования плоскостопия. У юношей периода зрелого роста эти взаимосвязи проявляются наиболее отчетливо и имеют значение для ранней диагностики ортопедических нарушений. Цель исследования – определить взаимосвязи между соматотипом, формой нижних конечностей и морфометрическими параметрами стопы у юношей 17–19 лет. **Материал и методы.** Обследованы 356 юношей 17–19 лет. Оценивались антропометрические показатели, соматотип (астенический, нормостенический, гиперстенический), форма нижних конечностей (прямая, О-образная, Х-образная). Морфометрия стоп выполнялась методом плантографии с определением индексов Чижина (отношение ширины средней части отпечатка к максимальной ширине стопы) и Фридланда (отношение высоты продольного свода к длине стопы). Угол отклонения первого пальца определяли по плантограмме. **Результаты.** Нормальная сводчатость продольного свода чаще встречалась у нормостеников с прямой формой ног (56,10 %). У гиперстеников с О- и Х-образной формой конечностей выявлено наибольшее сочетание уплощения (32,50–40,91 %) и плоскостопия (25,00–27,50 %). Для астеников характерны высокие своды (индекс Фридланда $31,5 \pm 2,1$ %), однако при Х-образной оси отмечена функциональная нестабильность: уплощение у 46,67 % и плоскостопие у 24,44 %. У гиперстеников индекс Чижина достигал $2,1 \pm 0,5$, что соответствует выраженному снижению свода. Угол hallux valgus был максимальным у гиперстеников ($15,5 \pm 3,1^\circ$). Корреляционный анализ выявил связь соматотипа с индексом Чижина ($r = 0,39$) и индексом Фридланда ($r = -0,46$), а формы ног – с уплощением свода ($r = 0,31$). **Заключение.** Состояние продольного свода стопы у юношей 17–19 лет зависит от сочетания соматотипа и формы нижних конечностей. Наиболее неблагоприятные морфометрические характеристики выявлены у гиперстеников с О- и Х-образной осью ног. Астеники демонстрируют высокий свод, однако его стабильность снижена при вальгусной форме конечностей. Нормостеники с прямой осью ног обладают оптимальной сводчатостью. Учет соматотипологических и морфофункциональных особенностей необходим при профилактическом обследовании молодежи.

Ключевые слова: соматотип, форма нижних конечностей, плоскостопие, морфометрия стопы, профилактика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Кафаров Э.С., e-mail: edgar-kafaroff@yandex.ru

Для цитирования. Хадисов А.А., Абдувосидов Х.А., Кафаров Э.С. Влияние соматотипа и формы нижних конечностей на морфометрические характеристики стопы у юношей 17–19 лет. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):80–87. doi: 10.18699/SSMJ20260508

The effect of somatotype and lower limb shape on the morphometric characteristics of the foot in 17–19-year-old boys

A.A. Khadiso¹, Kh.A. Abduvosidov², E.S. Kafarov¹

¹ Kadyrov Chechen State University
364024, Grozny, A. Sheripova st., 32

² Russian University of Medicine of Minzdrav of Russia
127006, Moscow, Dolgorukovskaya st., 4

Abstract

Foot morphometric characteristics are influenced by the somatotype and frontal axis of the lower extremities, which affects the height of the longitudinal arch and the risk of developing flatfoot. These relationships are most pronounced in young men during the mature growth period and are important for the early diagnosis of orthopedic disorders. Aim of the study was to determine the relationships between somatotype, lower extremity shape, and foot morphometric parameters in young men aged 17–19. **Materials and Methods.** A total of 356 young men aged 17–19 were examined. Anthropometric parameters, somatotype (asthenic, normosthenic, hypersthenic), and lower extremity shape (straight, bow-shaped, or knee-shaped) were assessed. Foot morphometry was performed using plantography, determining Chizhin (the ratio of the width of the midfoot to the maximum width of the foot) and Friedland indexes (the ratio of the height of the longitudinal arch to the length of the foot). The deviation angle of the great toe was determined using the plantogram. **Results.** Normal longitudinal arch was more common in normosthenics with straight legs (56.10 %). Hypersthenics with O- and X-shaped limbs showed the highest combination of flat feet (32.50–40.91 %). Asthenics are characterized by high arches (Friedland index 31.5 ± 2.1 %), but functional instability is noted in the X-axis: flattening in 46.67 % and flatfoot in 24.44 %. In hypersthenics, the Chizhin index reached 2.1 ± 0.5 , corresponding to a significant decrease in arch. The hallux valgus angle was greatest in hypersthenics ($15.5 \pm 3.1^\circ$). Correlation analysis revealed a relationship between somatotype and the Chizhin index ($r = 0.39$) and the Friedland index ($r = -0.46$), while foot shape was associated with arch flattening ($r = 0.31$). **Conclusions.** The condition of the longitudinal arch of the foot in young men aged 17–19 depends on the combination of somatotype and the shape of the lower extremities. The most unfavorable morphometric characteristics were found in hypersthenics with O- and X-shaped leg axes. Asthenics exhibit a high arch, but its stability is reduced with valgus limbs. Normosthenics with a straight leg axis have optimal arching. Consideration of somatotypological and morphofunctional characteristics is essential in the preventive screening of young people.

Key words: somatotype, shape of the lower limbs, flat feet, foot morphometry, prevention.

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

Correspondence author. Kafarov E.S., e-mail: edgar-kafaroff@yandex.ru

Citation. Khadisov A.A., Abduvosidov Kh.A., Kafarov E.S. The effect of somatotype and lower limb shape on the morphometric characteristics of the foot in 17–19-year-old boys. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):80–87. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260508

Введение

Структура и функциональные свойства стопы формируются под влиянием комплекса биомеханических и морфологических факторов, среди которых важное значение имеют соматотип и особенности фронтальной оси нижних конечностей [1]. Соматотип отражает конституциональные особенности организма и определяет пропорции тела, степень развития мышечной, жировой и костной тканей, что влияет на параметры стопы и ее нагрузочные характеристики [2–4]. Морфометрические характеристики стопы различаются в зависимости от телосложения – у лиц с эктоморфным (астеническим) типом чаще отмечаются узкие и удлинённые стопы с высоким продольным сводом [1, 4], тогда как у эндоморфного (гиперстенического) типа наблюдается тенденция к

снижению свода и формированию плоскостопия [6–8]. Нормостенический тип, как правило, характеризуется сбалансированными морфометрическими параметрами стопы [4, 9].

Существенное влияние на распределение нагрузки и конфигурацию стопы оказывает форма нижних конечностей, включая варианты прямой, варусной и вальгусной осей [10, 11]. О-образная (варусная) деформация ассоциируется с повышенной нагрузкой на латеральный отдел стопы и риском плоскостопия, тогда как Х-образная (вальгусная) деформация способствует снижению высоты продольного свода вследствие усиленной нагрузки на медиальный отдел [12, 13]. Распространенность плоскостопия в юношеском возрасте остается высокой, достигая 15–30 % [14, 15].

Широко известные методы плантографии, подометрии и индексной оценки состояния стопы, включающие индексы Чижина и Фридланда, позволяют объективно оценивать сводчатость и структурные особенности стопы [1, 16], дают возможность учитывать соматотип и фронтальную ось конечностей при анализе морфометрических параметров и прогнозировании ортопедических отклонений [17, 18]. Цель исследования – определить взаимосвязи между соматотипом, формой нижних конечностей и морфометрическими параметрами стопы у юношей 17–19 лет; изучение таких взаимосвязей, согласно изложенному выше, представляет собой актуальную задачу для профилактики ортопедических нарушений у молодежи.

Материал и методы

В исследование включены 356 юношей в возрасте 17–19 лет, постоянно проживающих в г. Грозном и относящихся к одной этнической группе. Возрастной диапазон выбран как период завершения соматического роста и формирования опорно-двигательного аппарата. Критериями включения являлись мужской пол, отсутствие выраженных деформаций позвоночника и крупных суставов, отсутствие травм нижних конечностей в анамнезе, хронических соматических заболеваний и признаков дисплазии соединительной ткани. Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, оно имело одноэтапный кросс-секционный дизайн с последующей стратификацией выборки по соматотипу и форме нижних конечностей.

Антропометрические измерения включали определение роста, массы тела, индекса массы тела, длины бедра, голени и нижней конечности, а также окружностей бедра и голени. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле. Соматотип определяли по классификации А.И. Перепелкина и соавт. [1], с учетом антропометрических параметров и пропорций туловища, выделяя три типа: астенический, нормостенический и гиперстенический. Форму нижних конечностей оценивали визуально-антропометрическим методом во фронтальной плоскости в положении стоя, при этом учитывали межконечностные интервалы – отсутствие или минимальное расстояние соответствовало прямой форме нижних конечностей, медиальный интервал между коленями – О-образной (варусной), а интервал между лодыжками – Х-образной (вальгусной) форме.

Морфометрические параметры стопы определяли методом плантографии с последующим вычислением индекса Чижина, представляюще-

го собой отношение ширины средней части отпечатка к максимальной ширине стопы. Значения индекса интерпретировали как норму ($<1,0$), уплощение ($1,0–2,0$) и плоскостопие ($>2,0$). Высоту продольного свода оценивали с помощью индекса Фридланда, рассчитанного как отношение высоты свода к длине стопы, выраженное в процентах. Нормальными считались значения 25–29 %, низкими – менее 25 %, высокими – более 29 %. Угол отклонения первого пальца (hallux valgus) измеряли по плантограмме как угол между продольной осью первой плюсневой кости и фалангой большого пальца, при этом значения, превышающие 15° , расценивали как признак вальгусной деформации. На основании сочетания соматотипа и формы нижних конечностей каждый участник был отнесен к одной из девяти подгрупп, что обеспечивало возможность последующего межгруппового и внутригруппового анализа.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Чеченского государственного университета им. А.А. Кадырова (протокол № 85/1/41-33 от 24.03.2024) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Статистическая обработка данных проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) и Microsoft Excel 2021. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Для оценки различий количественных данных использовали t -критерий Стьюдента. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Распределение обследованного контингента по соматотипу и формам ног представлено в табл. 1. Анализ морфометрических показателей стопы выявил выраженную зависимость между соматотипом, формой нижних конечностей и степенью выраженности продольного свода стопы. По данным оценки индекса Чижина, наиболее высокая частота выраженного продольного плоскостопия (значение индекса $> 2,0$) зарегистрирована у юношей с гиперстеническим телосложением при О-образной и Х-образной формах нижних конечностей (табл. 2).

Таблица 1. Распределение юношей по соматотипам и форме нижних конечностей**Table 1.** Distribution of young men by somatotypes and shape of lower limbs

Соматотип	<i>n</i>	Прямая форма нижних конечностей (<i>n</i> , %)	О-образная форма нижних конечностей (<i>n</i> , %)	Х-образная форма нижних конечностей (<i>n</i> , %)
Астенический	115	34 (29,6)	37 (32,2)	44 (38,2)
Нормостенический	117	41 (35,0)	37 (31,6)	39 (33,3)
Гиперстенический	124	39 (31,5)	41 (33,1)	44 (35,5)
Всего	356	114 (32,0)	115 (32,3)	127 (35,7)

Таблица 2. Частота признаков плоскостопия по Чижину в зависимости от формы нижних конечностей и соматотипа, *n* (%)**Table 2.** Frequency of flatfoot signs according to Chizhin depending on the shape of the lower limbs and somatotype, *n* (%)

Форма нижних конечностей	Соматотип	Норма	Уплотнение	Плоскостопие
Прямая	Астенический	14 (41,18)	13 (38,24)	7 (20,59)
	Нормостенический	23 (56,10)	14 (34,15)	4 (9,76)
	Гиперстенический	19 (48,72)	13 (33,33)	8 (20,51)
О-образная	Астенический	13 (35,14)	17 (45,95)	7 (18,92)
	Нормостенический	17 (45,95)	14 (37,84)	6 (16,22)
	Гиперстенический	16 (39,02)	13 (31,71)	11 (26,83)
Х-образная	Астенический	13 (29,55)	21 (47,73)	10 (22,73)
	Нормостенический	20 (51,28)	12 (30,77)	7 (17,95)
	Гиперстенический	15 (34,09)	18 (40,91)	11 (25,00)

Таблица 3. Величины индексов Чижина, Фридланда и угла отклонения первого пальца стопы**Table 3.** Values of the Chizhin, Friedland indexes and the angle of deviation of the first toe

Соматотип	Индекс Чижина	Индекс Фридланда (%) и его интерпретация	Угол отклонения hallux valgus и его интерпретация
Астенический	0,9 ± 0,3 (норма)	31,5 ± 2,1 (высокий свод)	8,2 ± 1,9 (в пределах нормы)
Нормостенический	1,2 ± 0,4 (уплощение)	27,5 ± 2,0 (норма)	11,0 ± 2,5 (пограничное значение)
Гиперстенический	2,1 ± 0,5 (плоскостопие)	22,3 ± 1,8 (уплощенный свод)	15,5 ± 3,1 (признаки вальгусной деформации)

Анализ морфометрических характеристик стопы показал, что у лиц астенического соматотипа зафиксированы минимальные значения индекса Чижина и максимальные значения индекса Фридланда, различия между соматотипами по обоим индексам статистически значимы ($p < 0,001$). В табл. 3 представлены величины индексов Чижина, Фридланда и угла отклонения первого пальца (hallux valgus) в зависимости от соматотипа. Угол отклонения первого пальца измерялся по плантограмме с точностью до десятых долей градуса. По полученным результатам можно заметить влияние соматотипа на морфофункциональное состояние стопы.

Для оценки взаимосвязей между соматотипом, формой нижних конечностей и морфометрическими характеристиками стопы был проведен корреляционный анализ. Установлены статистически значимые ассоциации между соматотипом и индексом Чижина ($r = 0,39$, $p < 0,05$; указывает на увеличение выраженности плоскостопия у лиц с гиперстеническим типом), формой нижних конечностей и индексом Чижина ($r = 0,31$, $p < 0,05$), соматотипом и индексом Фридланда ($r = -0,46$, $p < 0,05$; подтверждает снижение сводчатости у лиц с гиперстеническим телосложением), индексом Чижина и углом отклонения первого пальца стопы ($r = 0,34$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные в нашей работе данные указывают, что как соматотип, так и форма нижних конечностей могут определять морфометрические характеристики стопы у юношей 17–19 лет. Выявлено, что гиперстенический тип телосложения, особенно в сочетании с О-образной (варусной) и Х-образной (вальгусной) формами, чаще ассоциируется со снижением высоты продольного свода и признаками плоскостопия. Эти результаты согласуются с данными исследований [1, 5], где сообщалось о большей нагрузке на медиальные отделы стопы и снижении устойчивости связочного аппарата у лиц с массивным телосложением и избыточной массой тела. Астенический соматотип характеризовался повышенной высотой продольного свода и более узкой формой стопы, что также описано в наблюдениях Е.С. Атрощенко о функциональной нестабильности стоп у лиц с удлинненными конечностями и низкой мышечной массой [19]. Несмотря на низкую частоту плоскостопия, особенностям строения стопы у представителей астенического соматотипа может сопутствовать повышенная чувствительность к нагрузочным воздействиям. Нормостеники демонстрировали наиболее сбалансированные мор-

фометрические параметры стопы и минимальную частоту отклонений. Данные наблюдения также отмечены В.Б. Мандриковым и соавт., указывающими на морфофункциональные преимущества мезоморфного телосложения для параметров биомеханики опорно-двигательной системы [20].

Выраженное влияние формы нижних конечностей на параметры стопы также подтверждается полученными результатами. Варусная форма ассоциировалась с большей распространенностью признаков поперечного плоскостопия, а вальгусная – с уплощением продольного свода. Подобные закономерности ранее показаны О.В. Конновой и соавт., в работе которых подчеркивалась роль фронтальной оси конечности в перераспределении опорной нагрузки и формировании деформаций стопы [7]. Выявленные корреляционные связи между индексами Чижина и Фридланда, типом телосложения и формой нижних конечностей подчеркивают значимость сочетания морфологических факторов на состояние сводов стопы.

Полученные данные обуславливают практическую значимость раннего морфометрического обследования в юношеском возрасте. Учет соматотипических особенностей и вариаций формы нижних конечностей может служить основой для персонализированного подхода к профилактике плоскостопия и других нарушений, включая индивидуальный подбор ортопедических стелек, коррекционные упражнения и рекомендации по обуви. Выявленные взаимосвязи могут быть использованы при разработке программ профилактики ортопедических заболеваний среди молодежи, в том числе школьными и вузовскими медицинскими службами.

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что гиперстенический тип телосложения у юношей 17–19 лет, особенно в сочетании с вальгусной и варусной формами нижних конечностей, чаще ассоциируется со снижением высоты продольного свода и большей распространенностью признаков плоскостопия. Астенический соматотип характеризуется более высокими значениями свода и меньшей выраженностью деформаций, тогда как нормостенический тип демонстрирует наиболее сбалансированные морфометрические показатели стопы. Полученные результаты подчеркивают значение соматотипологических и морфофункциональных особенностей при оценке состояния стопы и выявлении ранних признаков ее изменений. Информация о сочетании соматотипа, формы нижних конечностей и морфометри-

ческих параметров может быть использована при планировании профилактических мероприятий и повышении эффективности наблюдения за состоянием опорно-двигательной системы у подростков и юношей.

Список литературы / References

1. Перепелкин А.И., Мандриков В.Б., Краушкин А.И., Атрощенко Е.С. Структура и функция стопы человека в расовых соматотипологических аспектах. Волгоград: Изд. Волгоградского гос. мед. ун-та, 2018. 124 с.
2. Perepelkin A.I., Mandrikov V.B., Kraushkin A.I., Atroshchenko E.S. The structure and function of the human foot in racial somatotypological aspects. Volgograd, 2018. 124 p. [In Russian].
3. Бахарева Н.С., Байбаков С.Е., Юлмухаметов Д.Р., Гордеева Е.К., Бахарева А.А. Соматотипологическая характеристика у представителей различных возрастных периодов и ее значение в спортивной ориентации. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2018;25(6):32–37. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-32-37
4. Bakhareva N.S., Baibakov S.E., Yulmukhametov D.R., Gordeeva E.K., Bakhareva A.A. Somatotypological characteristic of the representatives of different age periods and its importance in sports orientation. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018; 25(6):32–37. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-32-37
5. Carter J.E., William D.R., Duquet W., Stephen P.A. Advances in somatotype methodology and analysis. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1983;26:193–213. doi: 10.1002/ajpa.1330260509
6. Heath B.H., Carter J.E. A modified somatotype method. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1967;27(1):57–74. doi: 10.1002/ajpa.1330270108
7. Ефремова Г.В. Структурно-функциональное состояние стопы у людей с различным телосложением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2007.
8. Efremova G.V. Structural and functional condition of the foot in people with different body types. Abstract of thesis... cand. med. sci. Volgograd, 2007. [In Russian].
9. Елисеева О.Г. Закономерности формы и конструкции стопы у детей дошкольного возраста при различных типах телосложения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2009.
10. Eliseeva O.G. Patterns of foot shape and structure in preschool children with different body types. Abstract of thesis... cand. med. sci. Volgograd, 2009. [In Russian].
11. Коннова О.В., Алешкина О.Ю., Николенко В.Н. Изменчивость морфометрических параметров стоп при различных формах нижних конечностей. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2014;10(4):600–603.
12. Konnova O.V., Aleshkina O.Yu., Nikolenko V.N. Variability of morphometric parameters of feet in various forms of lower extremities. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2014;10(4):600–603. [In Russian].
13. Музурова Л.В., Кочелаяевская И.Е. Индивидуальная изменчивость морфометрических параметров стоп девушек 18–19 лет различных соматических типов. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2017;6(2):56–61. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-56-61
14. Muzurova L.V., Kochelayevskaya I.E. Individual variability of foot morphometric parameters in 18–19-year-old girls of various somatic types. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2017;6(2):56–61. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-2-56-61
15. Перепелкин А.И. Соматотипологические закономерности формирования стопы человека в постнатальном онтогенезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2009.
16. Perepelkin A.I. Somatotypological patterns of human foot formation in postnatal ontogenesis. Abstract of dissertation... doct. med. sci. Volgograd, 2009. [In Russian].
17. Геровский А.А., Бредун А.В. Количественная характеристика сводов стопы у юношей призывного возраста г. Благовещенска. *Молодежь XXI века: шаг в будущее:* матер. XXV регион. науч.-практ. конф. в 2 т., Благовещенск, 22 мая 2024 г. Благовещенск, 2024. С. 326–327.
18. Gerovsky A.A., Bredun A.V. Quantitative characteristics of the arches of the feet in young men of conscription age in Blagoveshchensk. *Youth of the XXI century: a step into the future:* proc. XXV regional. sci.-pract. conf., in 2 volumes, Blagoveshchensk, May 22, 2024. Blagoveshchensk, 2024. P. 326–327. [In Russian].
19. Коннова О.В. Индивидуально-типологическая изменчивость морфометрических характеристик и форм стоп девушек 17–19 лет: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009.
20. Konnova O.V. Individual and typological variability of morphometric characteristics and foot shapes in girls aged 17–19. Abstract of thesis... cand. med. sci. Saratov, 2009. [In Russian].
21. Букша С.Б. Профилактика деформаций сводов стопы у юношей 18–20 лет. Актуальные проблемы техники, технологии и образования: матер. пула науч.-практ. конф., Сочи, 23–27 января 2023 г. Керчь, 2023. С. 518–522.
22. Buksha S.B. Prevention of foot arch deformities in young men aged 18–20. Current issues of engineering, technology and education: proc. of the pool of sci. and pract. conf., Sochi, January 23–27, 2023. Kerch, 2023. P. 518–522. [In Russian].

13. Колупаева Т.А., Кудряшова С.А. Влияние конституционального типа и компонентного состава тела на высоту продольного свода стопы. *Современные проблемы морфологии*: матер. науч. конф., посвященной памяти академика РАН, профессора Льва Львовича Колесникова, Москва, 10 декабря 2020 года. М.: Научная книга, 2020. С. 113–116.

Kolupaeva T.A., Kudryashova S.A. The influence of constitutional type and component composition of the body on the height of the longitudinal arch of the foot. *Modern problems of morphology*: Proc. of the sci. conf. dedicated to the memory of Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Lev Lvovich Kolesnikov, Moscow, December 10, 2020. M.: Nauchnaya kniga, 2020. P. 113–116. [In Russian].

14. Корнякова В.В., Ваисов Д.Ж. Оценка частоты встречаемости плоскостопия у юношей. *Современные тенденции в науке: новый взгляд*: матер. междунар. заоч. науч.-практ. конф., Тамбов, 29 ноября 2011 года. Тамбов: Бизнес-Наука-Общество, 2011. С. 58–59.

Kornyakova V.V., Vaisov D.Zh. Assessment of the incidence of flat feet in young men. *Modern trends in science: a new look*: proc. Int. correspondence scientific and practical conf., Tambov, November 29, 2011. Vol. Part 4. Tambov: Biznes-Nauka-Obshchestvo, 2011. P. 58–59. [In Russian].

15. Шульга М.Г. Продольное плоскостопие: осведомленность и частота встречаемости у студентов. Медицинская наука Крыма: от истоков к современности: сб. матер. науч.-практ. конф., Симферополь, 22 декабря 2022 г. Симферополь, 2022. С. 50–51.

Shulga M.G. Longitudinal flatfoot: awareness and incidence among students. *Medical science of Crimea: from the origins to the present day*: collection of materials. Scientific and practical conference, Simferopol, December 22, 2022. Simferopol, 2022. P. 50–51. [In Russian].

16. Бабайцева Н.С. Морфофункциональное состояние стопы школьников 7–14 лет: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2007.

Babaitseva N.S. Morphofunctional state of the foot of schoolchildren aged 7–14 years. Abstract of thesis... cand. med. sci. Volgograd, 2007. [In Russian].

17. Горбатенко А.И., Сикилинда В.Д., Дубинский А.В. Ортопедическая обувь для функциональной терапии плоскостопия. Изв. ЮФУ. Техн. науки 2012.(9):89–92.

Gorbatenko A.I., Sikilinda V.D., Dubinsky A.V. Orthopedic footwear for functional therapy of flat feet. *Izvestiya Yuzhnogo federal'nogo universiteta. Tekhnicheskkiye nauki = Southern Federal University News. Technical Sciences*. 2012;(9):89–92. [In Russian].

18. Измалков С.Н., Братийчук А.Н., Усов А.К., Литвинов С.А., Галеев Ф.Ш. Тактика дифференцированного хирургического лечения больных с поперечным плоскостопием и вальгусным отклонением первого пальца. *Здоровье и образ. в XXI в.* 2018;20(9):79–87. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-9-79-87

Izmalkov S.N., Bratiychuk A.N., Usov A.K., Litvinov S.A., Galeev F.Sh. Differentiated tactics of surgical treatment of patients with transverse flat-foot and hallux valgus. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke = Health and Education in the 21st Century*. 2018;20(9):79–87. [In Russian]. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-9-79-87

19. Атрощенко Е.С. Закономерности анатомо-функциональных параметров стопы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2017.

Atroshchenko E.S. Patterns of anatomo-functional foot parameters. Abstract of thesis... cand. med. sci. Volgograd, 2017. [In Russian].

20. Мандриков В.Б., Краюшкин А.И., Перепелкин А.И., Бабайцева Н.С. Соматотипологические закономерности морфологии стопы человека. *Волгогр. науч.-мед. ж.* 2013;(2):5–8.

Mandrikov V.B., Krayushkin A.I., Perepelkin A.I., Babaitseva N.S. Somatotypological patterns of human foot morphology. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2013;(2):5–8. [In Russian].

Сведения об авторах:

Хадисов Аюб Алаудинович, ORCID: 0009-0008-5421-9565, e-mail: hadis82@mail.ru

Абдувосидов Хуршед Абдувохидович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5655-338X,
e-mail: sogdiana99@gmail.com

Кафаров Эдгар Сабирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9735-9981, e-mail: edgar-kafaroff@yandex.ru

Information about the authors:

Ayub A. Khadisov, ORCID: 0009-0008-5421-9565, e-mail: hadis82@mail.ru

Khurshed A. Abduvosidov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5655-338X,
e-mail: sogdiana99@gmail.com

Edgar S. Kafarov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9735-9981,
e-mail: edgar-kafaroff@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.10.2025

После доработки 28.12.2025

Принята к публикации 01.08.2026

Received 28.10.2025

Revision received 28.12.2025

Accepted 01.08.2026

Возрастные изменения углеводного обмена и содержания гормонов надпочечников у жителей Арктики

Т.Б. Грецкая, Ф.А. Бичкаева, О.С. Власова, Е.В. Нестерова, Б.А. Шенгоф,
А.В. Стрелкова, В.А. Женихов

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН
163020, г. Архангельск, пр. Никольский, 20

Резюме

Адаптация организма жителей Арктики в связи с изменением их образа жизни и питания сопровождается развитием стресс-реакции, что приводит к существенным трансформациям нейроэндокринных путей, включая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что отражается на показателях углеводного обмена и сопряжено с возрастом. Однако в современных условиях у жителей Арктики изменения симпатoadренальной системы и глюкокортикоидной функции, ассоциированные с параметрами углеводного обмена в зависимости от возрастного критерия, остаются недостаточно изученными. Цель исследования – оценить уровни глюкозы и ее метаболитов, гормонов надпочечников (адреналина, норадреналина, кортизол) в зависимости от региона проживания и возраста у жителей Арктики. **Материал и методы.** Исследование проводилось у 16–21-, 22–35-, 36–45-, 46–60-, 61–74-летних лиц среди населения приарктического и арктического регионов, различающихся экстремальностью природных и климатогеографических условий проживания. Общее количество обследованных составило 1180 человек, из них 531 – жители приарктического, 649 – арктического региона. Флуорометрическим методом в утренней моче определили содержание адреналина и норадреналина, иммуноферментным в сыворотке крови – уровень кортизола, спектрофотометрическим – концентрацию глюкозы, лактата и пирувата, а также рассчитали отношения норадреналин/адреналин, кортизол/адреналин, кортизол/норадреналин, лактат/пируват. **Результаты и их обсуждение.** С возрастом увеличение активности симпатoadренальной системы (адреналин, норадреналин) и снижение глюкокортикоидной функции (кортизол) ассоциируется с повышением уровня глюкозы и активностью анаэробных процессов – у северян в приарктическом регионе начиная с 46–60 лет, в арктическом – с 36–45 лет. **Заключение.** У северян, особенно в арктическом регионе, уровень глюкозы и ее метаболитов зависит от возраста и региона проживания, а также от реактивности отдельных звеньев нейроэндокринной системы (кортизол, адреналин, норадреналин).

Ключевые слова: возраст, углеводный обмен, адреналин, норадреналин, кортизол, приарктический регион, арктический регион.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Грецкая Т.Б., e-mail: tatyana-rab@yandex.ru

Для цитирования. Грецкая Т.Б., Бичкаева Ф.А., Власова О.С., Нестерова Е.В., Шенгоф Б.А., Стрелкова А.В., Женихов В.А. Возрастные изменения углеводного обмена и содержания гормонов надпочечников у жителей Арктики. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):88–97. doi: 10.18699/SSMJ20260509

Age-related changes in carbohydrate metabolism and content of adrenal hormones in Arctic residents

T.B. Gretskaya, F.A. Bichkaeva, O.S. Vlasova, E.V. Nesterova, B.A. Shengof,
A.V. Strelkova, V.A. Zhenikhov

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163020, Arkhangelsk, Nikolsky ave., 20

Abstract

The adaptation of Arctic residents body due to changes in their lifestyle and diet is accompanied by the development of a stress reaction, which leads to significant transformations of the neuroendocrine pathways, including the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which affects carbohydrate metabolism and is associated with age. Currently, the effect of changes in the sympathoadrenal system and glucocorticoid function on carbohydrate metabolism in Arctic residents, considering age, has not been fully studied. Aim of the study was to determine the concentration of glucose and its derivatives, as well as adrenal hormones (adrenaline, norepinephrine and cortisol), depending on the place of residence and age of people living in the Arctic. **Material and methods.** The material for the study was samples obtained from individuals aged 16–21, 22–35, 36–45, 46–60, and 61–74 years old living in the Subarctic and Arctic regions, which differ in the extremes of natural and climatogeographic living conditions. The total number of people surveyed was 1180, of whom 531 were residents of the Subarctic region and 649 – of the Arctic region. The levels of adrenaline and norepinephrine in morning urine were determined by fluorometry, cortisol content in blood serum – by enzyme immunoassay, glucose, lactate and pyruvate concentrations – by spectrophotometry, and the values of norepinephrine/adrenaline, cortisol/adrenaline, cortisol/norepinephrine, lactate/pyruvate were calculated. **Results and discussion.** Starting from the age of 46–60 in the Subarctic and from the age of 36–45 in the Arctic, an increase in the activity of the sympathoadrenal system (adrenaline, norepinephrine) and a decrease in glucocorticoid function (cortisol) is associated with an increase in blood glucose concentration and increased anaerobic glycolysis. **Conclusions.** Among northerners, especially in the Arctic region, the content of glucose and its metabolites depends on age and region of residence, as well as on the reactivity of individual links of the neuroendocrine system (cortisol, adrenaline, norepinephrine).

Key words: age, carbohydrate metabolism, adrenaline, norepinephrine, cortisol, Arctic region, Arctic region.

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

Correspondence author. Gretskaya T.B., e-mail: tatyana-rab@yandex.ru

Citation. Gretskaya T.B., Bichkaeva F.A., Vlasova O.S., Nesterova E.V., Shengof B.A., Strelkova A.V., Zhenikhov V.A. Age-related changes in carbohydrate metabolism and content of adrenal hormones in Arctic residents. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):88–97. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260509

Введение

Разнообразие климатических и антропогенных факторов Севера создает условия для изменения обмена веществ и перестройки гормональной регуляции, направленной на поддержание гомеостаза организма [1]. Кроме климата на эндокринную регуляцию обменных процессов оказывает влияние повышение температуры воздуха в Северном полушарии, особенно в холодное время года. При этом наибольшие изменения произошли на территории арктических регионов. В частности, у коренного населения Арктики, когда был осуществлен массовый его переход на оседлый образ жизни, изменились как бытовые условия, так и ритм трудовой деятельности, характер питания, т. е. произошла «ломка» исторически сформированных характеристик образа жизни и социального поведения. Кроме того, с освоением нефтегазовых месторождений именно в арктические регионы усилился приток мигрантов, что отразилось на повышении количества смешанных браков. Следовательно, адаптация организма у северян к новым условиям сопровождается развитием стресс-реакции, что приводит к существенным изменениям метаболических

процессов, в частности углеводного обмена и нейроэндокринных путей, включая ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники, ее активность отражается концентрацией норадреналина, адреналина и кортизола [2].

При протекании стресс-реакции важное значение имеют глюкокортикоидные гормоны, оказывающие повреждающее действие в избыточных количествах и адаптивное в умеренных и малых (снижают ее напряженность), оказывая разнообразное влияние, в том числе на действие катехоламинов, повышая чувствительность адренорецепторов к ним [3]. Норадреналин, основной нейромедиатор, высвобождается из симпатических нервных окончаний в результате активации симпатического нейрона, а адреналин высвобождается из мозгового вещества надпочечников, клетки которого функционально соответствуют постганглионарным симпатическим нейронам. Изменение уровня норадреналина и адреналина является отражением адаптации организма к меняющимся условиям [4]. Повышенная активность катехоламинов может привести к резистентности инсулина и сахарному диабету 2 типа [5] на фоне увеличения содержания насыщенных жирных кислот и накопления висцерального жира [6].

Таким образом, в условиях северного стресса гиперактивация симпатической нервной системы может способствовать развитию нарушений обмена веществ, в частности углеводного обмена. В результате здоровье и работоспособность людей, проживающих на различных климатических и географических территориях Российской Арктики, в значительной степени зависят от сложного сочетания региональных факторов, а также от тяжести возникающего стресса, проявляющегося активацией функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В связи с вышеизложенным становится понятно, что переход на новый уровень гормональной регуляции определяет переход на другой метаболический путь. Несмотря на обилие накопленных данных, взаимосвязь между содержанием гормонов надпочечников с показателями углеводного обмена у практически здоровых жителей Российской Арктики на современном этапе продемонстрирована лишь в немногих работах, что определяет актуальность настоящего исследования.

Материал и методы

В период с 2009 по 2020 г. проведено аналитическое поперечное исследование, объектом которого стали мужчины и женщины в возрасте 16–74 лет, постоянно проживающие на Севере Российской Федерации: в Приарктическом (ПР) (Приморский и Коношский районы Архангельской области, $n = 531$) и Арктическом (АР) регионах (Ямало-Ненецкий автономный округ и Ненецкий автономный округ, $n = 649$). Для исключения влияния фактора фотопериодичности все экспедиции были проведены в один и тот же период увеличения светового дня (март, апрель), т. е. в самое критическое время с точки зрения адаптации у северян. При формировании возрастных групп использовали схему возрастной периодизации с учетом особенностей морфологических и функциональных признаков у северян (Москва, 1965 г.): группа 1 – 16–21 год (юношеский возраст), группа 2 – 22–35 лет (1-й период зрелого возраста), группа 3 – 36–45 лет (2-й период зрелого возраста), группа 4 – 46–60 лет (3-й период зрелого возраста), группа 5 – 61–74 лет (пожилой возраст) (табл. 1).

Представители аборигенов (ненцы и коми) составляют единую группу, так как в процессе адаптации они проявляют похожий метаболический тип, отличный от типа местного (русского) европеоидного населения [7]. Исследование проводилось при условии добровольного письменного согласия, утверждено Комиссией по биомедицинской этике, действующей при Инсти-

Таблица 1. Исследуемые возрастные группы ПР и АР

Table 1. Age groups studied in the Subarctic and Arctic regions

Группа	Количество обследуемых	
	ПР (территории, приравненные к Крайнему Северу)	АР (территории Крайнего Севера)
1	46	30
2	115	146
3	91	153
4	224	258
5	55	62

туте физиологии природных адаптаций в составе ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаврова УрО РАН (протоколы от 2.02.2009, 4.02.2013, 9.11.2016 и 15.02.2022). При проведении исследования учитывались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) с обновлениями и добавлениями от 2013 г. Критериями исключения являлись лица, находящиеся под наблюдением эндокринолога, имеющие острые соматические заболевания в период исследования, а также волонтеры с неполным спектром рассматриваемых параметров.

Образцы крови для исследования содержания показателей были получены натощак во время медицинского обследования с 8:00 до 10:00 в вакутейнеры Becton Dickinson ВР. С использованием биохимических анализаторов моделей Furuno CA-270 (Furuno Electric Co., Япония) и «Биолаб-100» (Россия) определяли концентрацию глюкозы (норма 3,9–6,1 ммоль/л), лактата (норма 0,5–2,2 ммоль/л) и пирувата (норма 0,03–0,10 ммоль/л) методом спектрофотометрического анализа с использованием наборов фирмы Chronolab AG (Швейцария). Также рассчитано соотношение лактат/пируват (норма до 75 у. е.). В сыворотке крови, используя анализатор Elisys Uno (Human GmbH, Германия) и фотометр Stat Fax 303 (Awareness Technology, США), иммуноферментным методом определяли уровень кортизола (норма 200–750 нмоль/л) с использованием наборов DRG Instruments GmbH (Германия); в

моче первого опорожнения измеряли содержание адреналина (норма 1,2–81,9 нмоль/сут) и норадреналина (норма 47,3–236,4 нмоль/сут) флуориметрическим методом на анализаторе «Флюорат-02-АБФФ-Т» (ООО «БИНАЛИТИКА», Россия). Также рассчитывали отношения норадреналин/адреналин, кортизол/адреналин и кортизол/норадреналин в целях проверки функционального состояния глюкокортикоидов и симпатoadrenalовой системы.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программных комплексов SPSS 13.0 и Statistica 10.0. Для большинства рассматриваемых показателей выявлена асимметрия рядов распределения (тест Шапиро – Уилка), поэтому предпочтение отдано непараметрическим методам обработки данных. Результаты исследования представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух групп применяли U-критерий Манна – Уитни, при множественных сравнениях использовали критерии Краскела – Уоллиса H и Данна. Сравнение долей лиц с показателями отклонений от общепринятых нормативов в каждой группе (%) проводили с помощью z-критерия. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05 [8].

Результаты

В ПР и АР выявлены статистически значимые различия в содержании глюкозы (табл. 2). У представителей 1-й группы ее концентрация минимальна, а доля лиц со значениями ниже нормы составила 2 % в ПР и 52,6 % в АР. У обследованных 2-й, 3-й и 4-й групп уровень данного показателя увеличивается, при этом в АР начиная со 2-й, а в ПР – с 4-й. Далее в АР уровень глюкозы значительно возрастает, начиная с 4-й группы относительно АР. Во всех возрастных периодах значения показателя установлены как ниже, так и выше нормативных, однако количество последних увеличивается с возрастом в ПР с 5,15 до 16,25 %, а в АР с 1,1 до 18 % (см. табл. 2). Статистически значимых различий в содержании пирувата между рассматриваемыми возрастными группами у северян не выявлено, в то же время в 1-й и 2-й возрастных группах оно смещено в сторону сниженных значений – соответственно 33,0, 30,0 % обследованных в АР и 17,7, 21,2 в ПР ($p = 0,001$, $p = 0,041$). Среди лиц 1-й, 4-й и 5-й групп ПР оно значимо больше по сравнению с аналогичными возрастами АР (см. табл. 2).

У жителей обоих регионов выявлены статистически значимые возрастные флуктуации лактата ($H = 15,95$, $p = 0,003$ и $H = 77,27$, $p < 0,001$

соответственно в ПР и АР), что связано с наименьшим его уровнем у представителей 1-й группы в обоих регионах (см. табл. 2), но доля лиц с величиной показателя, превышающей нормативные, в ПР больше, чем в АР (соответственно 85,35 и 73,6 %, $p = 0,009$). У обследованных 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп обоих регионов содержание лактата больше, чем в 1-й группе, а соответствующая доля лиц с превышением нормативного максимума составляет 82,8, 76,6, 88,8 и 92 % в ПР, 84,8, 88,6, 86,6 и 84,8 % в АР ($p = 0,539$, $p = 0,001$, $p = 0,408$, $p = 0,227$). Независимо от района проживания и возраста отношение лактат/пируват ближе к верхней границе нормального значения и выше его, и среди лиц 1-й группы оно является наименьшим (в ПР $H = 20,46$, $p < 0,001$, в АР $H = 43,47$, $p < 0,001$ относительно других возрастных групп). Существенных различий между аналогичными возрастными группами ПР и АР нет, но доля людей с превышением нормального значения показателя одинакова и для всех возрастов составляет от 58,1 до 73,7 % в ПР и от 64,8 до 77,0 % в АР ($p = 0,207$, $p = 0,051$, $p = 0,126$, $p = 0,007$, $p = 0,669$).

Содержание кортизола у жителей ПР и АР снижается с возрастом ($H = 21,2$, $p < 0,001$ и $H = 18,2$, $p = 0,001$ соответственно). При этом в АР отмечены его статистически значимое уменьшение начиная с 3-го возрастного периода, а в ПР – с 4-го при снижении частоты встречаемости лиц с величиной показателя больше нормальных значений в АР от 18,2 до 5,0 % и в ПР от 10,3 до 0,0 % и при увеличении числа обследованных со значениями, превышающими нормативный максимум, от 0 до 15,0 % в АР и от 0 до 8,1 % в ПР с 1-го по 5-й возрастной период. Содержание кортизола у лиц 2-й группы АР значимо больше, чем в ПР (табл. 3). В ПР уровень адреналина возрастает с максимальными значениями во 2-й и 4-й группах, но у жителей АР снижается в 1-й и 5-й возрастных группах.

По содержанию адреналина жители ПР и АР во всех возрастных группах не различаются. Частота регистрации его нормальных значений повышается в ПР начиная со 2-й группы (с 59,3 до 46,9 %), в АР – с 1-й группы (с 65 до 66,1 %).

Уровень норадреналина в моче увеличивается с возрастом (ПР: $H = 10,2$, $p = 0,037$; АР: $H = 4,1$, $p = 0,390$). С возрастом (1-я – 5-я группа) частота регистрации низких значений в содержании норадреналина снижается в ПР с 39,1 до 18,7 % и в АР с 20,0 до 13,0 %, а высоких – увеличивается в ПР с 13 до 28,1 %, а в АР с 20 до 34 %.

Жители обоих регионов имеют разнонаправленные изменения отношения норадреналин/адреналин в зависимости от возраста ($H = 15,3$,

Таблица 2. Содержание показателей углеводного обмена в сыворотке крови у жителей ПР и АР в зависимости от возраста**Table 2.** The content of indicators of carbohydrate metabolism in the blood serum of residents of the Subarctic (ПР) and Arctic regions (АР), depending on age

Показатель	ПР	АР
Содержание глюкозы, ммоль/л:		
группа 1 (16–21 лет)	4,60 [4,23; 5,06]	3,46*** [3,04; 3,89]
группа 2 (22–35 лет)	4,67 [4,26; 5,12]	4,61### [4,05; 5,22]
группа 3 (36–45 лет)	4,78 [4,42; 5,21]	4,68### [4,21; 5,14]
группа 4 (46–60 лет)	4,85## [4,38; 5,29]	4,88###,^^ [4,29; 5,53]
группа 5 (61–74 лет)	5,03###,^^ [4,59; 5,61]	4,97###,^^,†† [4,41; 5,72]
Содержание лактата, ммоль/л:		
группа 1 (16–21 лет)	2,50 [2,17; 2,90]	2,32* [1,96; 2,79]
группа 2 (22–35 лет)	2,87### [2,25; 3,53]	3,02### [2,21; 3,74]
группа 3 (36–45 лет)	2,71 [2,07; 3,58]	2,92### [2,36; 3,58]
группа 4 (46–60 лет)	2,85### [2,25; 3,52]	2,89### [2,32; 3,63]
группа 5 (61–74 лет)	2,90### [2,32; 3,79]	3,03 [2,40; 3,73]
Содержание пирувата, ммоль/л:		
группа 1 (16–21 лет)	0,034 [0,028; 0,042]	0,031*** [0,025; 0,033]
группа 2 (22–35 лет)	0,032 [0,027; 0,037]	0,030 [0,024; 0,039]
группа 3 (36–45 лет)	0,031 [0,026; 0,037]	0,031 [0,025; 0,039]
группа 4 (46–60 лет)	0,032 [0,027; 0,039]	0,031* [0,025; 0,037]
группа 5 (61–74 лет)	0,033 [0,031; 0,038]	0,031* [0,025; 0,037]
Лактат/пируват:		
группа 1 (16–21 лет)	74,32 [60,09; 94,78]	78,56 [64,11; 94,61]
группа 2 (22–35 лет)	89,39### [65,98; 116,66]	93,99### [74,34; 120,12]
группа 3 (36–45 лет)	88,75### [64,03; 123,06]	90,89### [73,78; 117,23]
группа 4 (46–60 лет)	90,59### [62,69; 115,99]	94,24### [72,23; 119,29]
группа 5 (61–74 лет)	92,40# [66,65; 113,91]	95,58### [71,06; 115,95]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей ПР (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$), возрастной группы 1 (## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$), возрастной группы 2 (^^ – при $p < 0,001$), возрастной группы 3 (†† – при $p < 0,01$).

$p = 0,004$ и $H = 7,0$, $p = 0,134$ соответственно в ПР и АР). В 1-й группе в ПР наблюдается статистически значимое превышение данной величины относительно других возрастных категорий и жителей АР аналогичного возраста (см. табл. 3). Во всех рассмотренных возрастных группах установлены показатели ниже нормы: в ПР – на 43,5–72 %, в АР – на 80–74,2 %. Значительных отклонений величины показателя от нормативных значений в зависимости от возраста и региона проживания не установлено.

С увеличением возраста у лиц обоих регионов наблюдаются дискретные изменения показателя кортизол/адреналин ($H = 13,9$, $p = 0,001$ и H

$= 4,8$, $p = 0,305$ для ПР и АР соответственно). В ПР отмечается его статистически значимое превышение у лиц 1-й группы относительно других возрастных групп с минимизацией в 5-й группе (см. табл. 3). Ни статистически значимых региональных различий, ни отклонений от частоты нормальных значений не наблюдается. Изменение отношения кортизол/норадреналин с возрастом у жителей обоих регионов происходит поэтапно ($H = 13,2$, $p = 0,010$ и $H = 4,0$, $p = 0,409$, ПР и АР соответственно). В ПР его максимальные значения находятся в 1-й группе по сравнению с другими возрастами (см. табл. 3). Ни статистически значимых региональных различий, ни

Таблица 3. Динамика возрастных изменений уровня гормонов надпочечников в сыворотке крови жителей ПР и АР**Table 3.** Dynamics of age-related changes in the level of adrenal hormones in the blood serum of residents of the Subarctic (ПР) and Arctic regions (АР)

Показатель	ПР	АР
Содержание кортизола, ммоль/л:		
группа 1 (16–21 лет)	468,44 [426,36; 516,52]	535,1 [354,61; 698,43]
группа 2 (22–35 лет)	448,25 [322,79; 603,0]	518,08* [394,95; 724,9]
группа 3 (36–45 лет)	385,65 [238,13; 571,4]	388,6 ^{#,^^} [248,8; 515,58]
группа 4 (46–60 лет)	353,04 ^{###} [245,55; 450,55]	394,85 ^{#,^^} [284,63; 539,83]
группа 5 (61–74 лет)	381,15 [320,2; 462,85]	387,22 [^] [238,3; 609,3]
Содержание адреналина, ммоль/сут:		
группа 1 (16–21 лет)	18,46 [8,02; 40,07]	169,20 [69,35; 296,98]
группа 2 (22–35 лет)	110,65 ^{###} [46,41; 222,1]	113,00 [51,36; 206,6]
группа 3 (36–45 лет)	70,27 ^{###} [34,27; 198,92]	107,03 [#] [50,07; 165,53]
группа 4 (46–60 лет)	109,26 ^{###} [42,16; 22,84]	104,85 [36,32; 186,26]
группа 5 (61–74 лет)	78,26 [34,5; 200,93]	144,15 ^{###,†} [47,57; 230,82]
Содержание норадреналина, ммоль/сут:		
группа 1 (16–21 лет)	81,70 [22,14; 152,73]	132,35* [56,91; 315,84]
группа 2 (22–35 лет)	125,96 ^{###} [55,86; 257,87]	161,77* [84,02; 321,19]
группа 3 (36–45 лет)	124,28 [#] [43,69; 257,87]	150,56 [70,91; 277,56]
группа 4 (46–60 лет)	134,83 ^{###} [62,94; 274,64]	180,42** [83,34; 322,15]
группа 5 (61–74 лет)	158,08 [#] [55,51; 244,43]	154,89 [79,1; 315,77]
Норадреналин/адреналин:		
группа 1 (16–21 лет)	3,24 [1,18; 8,3]	1,49** [0,63; 3,95]
группа 2 (22–35 лет)	1,19 ^{###} [0,55; 2,61]	1,42 [0,54; 3,93]
группа 3 (36–45 лет)	1,24 ^{###} [0,61; 2,74]	1,89 [0,82; 5,0]
группа 4 (46–60 лет)	1,29 ^{###} [0,57; 2,72]	1,43 ^{*,#,†} [0,61; 3,64]
группа 5 (61–74 лет)	1,25 [#] [0,86; 3,63]	0,92 [0,53; 2,15]
Кортизол/адреналин:		
группа 1 (16–21 лет)	4,54 [1,63; 6,72]	4,47 [1,72; 17,24]
группа 2 (22–35 лет)	3,51 [1,94; 6,51]	3,01 [1,64; 7,39]
группа 3 (36–45 лет)	5,05 [2,04; 10,94]	4,31 [1,87; 8,63]
группа 4 (46–60 лет)	2,69 [†] [1,27; 4,55]	3,51 [1,39; 7,38]
группа 5 (61–74 лет)	2,47 [1,58; 5,97]	1,91 [†] [1,5; 2,94]
Кортизол/норадреналин:		
группа 1 (16–21 лет)	6,08 [3,98; 14,46]	2,31 [1,84; 10,09]
группа 2 (22–35 лет)	2,69 [1,18; 5,1]	2,90 [1,68; 5,7]
группа 3 (36–45 лет)	3,07 [1,55; 10,3]	2,68 [1,26; 6,33]
группа 4 (46–60 лет)	1,65 [†] [1,05; 3,49]	1,93 [^] [0,97; 4,6]
группа 5 (61–74 лет)	4,64 [‡] [1,93; 6,32]	2,84 [0,91; 3,97]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей ПР (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$), возрастной группы 1 (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$), возрастной группы 2 (^ – при $p < 0,01$, ^^ – при $p < 0,001$), возрастной группы 3 († – при $p < 0,05$), возрастной группы 4 (‡ – при $p < 0,05$).

отклонений от частоты нормальных значений не обнаружено.

Обсуждение

Наше исследование показало, что среди жителей обоих регионов, особенно в АР, с возрастом наблюдается повышение содержания гормонов стресса (адреналина и норадреналина), которые воздействуют на интенсивность метаболических процессов в тканях, а также на функциональное состояние органов и систем, создавая хорошие предпосылки для обеспечения жизнедеятельности организма в неблагоприятных условиях окружающей среды [9], что отражается в преобладании анаэробных процессов над аэробными (увеличение значения лактат/пируват). Вероятно, сопряженные с митохондриальной дисфункцией возрастные изменения лактатдегидрогеназы приводят к превалированию анаэробного гликолиза над аэробным окислением, что отражается на процессах адаптации к факторам окружающей среды [10], об этом свидетельствуют высокие концентрации лактата и отношение лактат/пируват в обоих регионах, особенно в АР. С другой стороны, сдвиг индекса лактат/пируват в сторону высоких уровней нормального значения в обоих регионах, по всей видимости, связан с ингибированием активности пируватдегидрогеназного комплекса низким уровнем инсулина и высоким уровнем проинсулина среди северян. Ранее нами обнаружено, что с возрастом у северян содержание глюкозы в крови повышалось, но у обследованных в возрасте 16–21 года в ПР по сравнению со сверстниками в АР ее уровень был значительно выше, а у лиц с 22–35 до 61–74 лет (кроме 46–60-летних) региональные различия сглаживались и сопровождались изменением уровня инсулина в сторону низких значений, особенно в АР, и проинсулина в сторону высоких значений, особенно в ПР [11]. По нашему мнению, это может быть связано с ингибированием активности пируватдегидрогеназы гормонами поджелудочной железы у северян.

Некоторые авторы указывают на формирование трансформированного «северного» гормонально-метаболического профиля (при повышении уровня глюкозы) организма современного жителя Севера, который следует рассматривать как определенный адаптивный ответ на современную модификацию социально-экономического образа жизни северян (гиподинамия, избыточное питание и т. д.) [12], что согласуется с нашими данными. Рост содержания глюкозы с возрастом, выявленное в нашем исследовании, особенно в АР, по-видимому, связан с увеличени-

ем скорости ее окисления с образованием лактата вследствие активации глюконеогенеза [13]. Одна из функций лактата состоит в том, чтобы служить предшественником глюконеогенеза в печени, а также в качестве энергетического субстрата для аэробного окисления посредством цикла лимонной кислоты во многих периферических тканях. В последнее время лактат больше не считается единственным побочным продуктом гликолиза из-за гипоксии, но он также является важным фактором клеточного метаболизма и метаболизма в целом. Некоторые исследователи показали, что глюкоза снижает как поглощение лактата, так и его окисление [14], что согласуется с нашими данными, указывающими на увеличение содержания глюкозы и лактата с возрастом среди жителей Севера, особенно в АР. В обоих регионах, начиная с 3-го возрастного периода, прослеживается напряженность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что, на наш взгляд, может привести к снижению и истощению резервных возможностей, в том числе дальнейшей долгосрочной адаптации северян. Кроме того, низкое содержание норадреналина, выявленное у лиц 1-й группы в ПР, может указывать на уменьшение реактивности симпатoadреналовой системы. В обоих регионах отношение норадреналин/адреналин у обследованных (за исключением лиц юношеского возраста ПР) меньше нормативных значений, что может свидетельствовать о разобщении нервного и гуморального звеньев симпатoadреналовой системы и дисбалансе в ее функционировании.

Некоторыми авторами показано, что с возрастом происходит увеличение адаптационного порога чувствительности гипоталамуса, которое предположительно связывают либо с уменьшением числа «антенн» – рецепторов на мембране клеток соответствующего гипоталамического центра, либо с уменьшением выработки нейромедиаторов [15]. Мы полагаем, что этим обусловлено снижение способности северян с возрастом быстро адаптироваться к изменяющимся факторам окружающей среды из-за уменьшения чувствительности гипоталамуса к стрессовым стимулам. Это, в свою очередь, может снижать риск перенапряжения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в старости, поскольку синтез глюкокортикоидов с возрастом угнетается, что согласуется с данными настоящего исследования. То есть снижение уровня кортизола с возрастом, вероятно, вызванное высоким уровнем адреналина у обследованных обоих регионов, можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на поддержание адаптивного резерва и повышение общей сопротивляемости

организма. Хотя кортизол и является ключевым фактором, определяющим степень инсулинорезистентности, однако последняя сама по себе еще не определяет развитие сахарного диабета 2 типа [16]. То есть высокое содержание кортизола у лиц 1-й группы и его дальнейшее снижение на фоне увеличения уровня глюкозы с возрастом указывают на дополнительные адаптивные механизмы, лежащие в основе увеличения уровня глюкозы в крови и обусловленные большей реактивностью симпатoadреналовой системы, а не гипоталамо-гипофизарно-адреналового звена.

По всей видимости, с возрастом при адаптации человека к факторам окружающей среды претерпевают изменения симпатoadреналовая и гипоталамо-гипофизарно-адреналовая системы, что выражается в дисбалансе содержания их ключевых гормонов, изменении чувствительности тканей (клеток) организма к действию гормонов желез внутренней секреции и нейромедиаторов нервной системы, а также меняется чувствительность нейронов гипоталамуса к химическим веществам внутренней среды, что сказывается на механизмах регуляции глюкозы в крови [17]. Наши данные свидетельствуют о снижении уровня кортизола с возрастом, однако среди лиц АР его уровень выше, чем у ПР. По всей видимости, это связано с более суровыми климатическими условиями Севера, которые предъявляют повышенные требования к потребностям клеток в энергетическом субстрате, в первую очередь в жирных кислотах и глюкозе, а для их мобилизации выработка катехоламинов увеличивается в большей степени, чем глюкокортикоидов. Кроме того, уменьшение содержания кортизола и увеличение концентрации катехоламинов с возрастом северян, особенно из АР, на наш взгляд, способствует увеличению активности гексокиназы и усилению глюконеогенеза в печени, что приводит к повышению уровня глюкозы и развитию инсулинорезистентности.

Таким образом, в нашем исследовании изменение гормонов надпочечников выявляет адаптивные реакции углеводного обмена на воздействие стрессовых факторов в зависимости от возраста и региона проживания. В этом случае симпатoadреналовая система играет более значительную роль, чем глюкокортикоиды.

В настоящей работе предпринята попытка рассмотреть роль гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и симпатoadреналовой систем в регуляции уровня глюкозы и ее метаболитов, однако механизмы и кривая влияния катехоламинов и глюкокортикоидов на метаболические процессы среди жителей Арктики России все еще остаются

спорными, информации недостаточно, что требует дальнейших исследований.

Заключение

Выявленные изменения можно рассматривать как первые признаки нарушений симпатoadреналового звена и кортикотропной оси, приводящих к нарушению межгормональных взаимодействий и поддержанию гомеостаза организма в целом, а углеводного обмена в частности. Дальнейшее длительное сохранение повышенного содержания катехоламинов можно рассматривать как признак функционального стресса в системе симпатoadреналовой регуляции в отношении глюкокортикоидной функции, что необходимо для обеспечения адекватного адаптивного ответа к экстремальным условиям Севера. При этом снижение уровня кортизола с возрастом, вероятно, вызванное высоким уровнем адреналина у обследованного контингента в обоих регионах, можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на поддержание адаптивного резерва в связи с более суровыми климатическими условиями Севера, особенно в АР по сравнению с ПР, а значит, повышенными требованиями клеток в энергетическом субстрате, в первую очередь в жирных кислотах и глюкозе.

Список литературы / References

1. Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л.: Медицина, 1978. 191 с.
Panin L.E. Energetic aspects of adaptation. Leningrad: Meditsina, 1978. 191 p. [In Russian].
2. Бичкаева Ф.А., Коваленко Т.Б., Бичкаев А.А., Шенгоф Б.А., Третьякова Т.В. Возрастные изменения уровня глюкозы, проинсулина и инсулина в крови у жителей российской Арктики. *Экология человека*. 2021;4:30–39. doi: 10.33396/1728-0869-2021-4-30-39
3. Бичкаева Ф.А., Коваленко Т.Б., Бичкаев А.А., Шенгоф Б.А., Третьякова Т.В. Age-Related Changes in Blood Concentrations of Glucose, Proinsulin and Insulin among Residents of the Russian Arctic. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2021;4:30–39. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2021-4-30-39
4. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Значение глюкокортикоидов в организации стресс-реакции организма. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020;19(1):24–35. doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.24
5. Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V. The importance of glucocorticoids in organizing the body's stress reaction. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk Medical Journal*.

2020;19(1):24–35. [In Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2020.1.24

4. Бичкаева Ф.А., Бичкаев А.А., Волкова Н.И., Власова О.С., Третьякова Т.В., Шенгоф Б.А. Модулирующее влияние биогенных аминов, инсулина и кортизола на белковый обмен у жителей различных климатогеографических территорий. *Вестник Северного (Арктического) Федерального университета. Серия: Медико-биологические науки*. 2015;3:66–76.

Bichkaeva F.A., Bichkaev A.A., Volkova N.I., Vlasova O.S., Tretyakova T.V., Shengof B.A. The modulating effect of biogenic amines, insulin and cortisol on protein metabolism in residents of different climatic regions. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) Federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki = Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences*. 2015;3:66–76. [In Russian].

5. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Участие катехоламинов в патогенезе диабетической кардиомиопатии. *Медицина в Кузбассе*. 2020;19(1):11–18. doi: 10.24411/2687-0053-2020-10003

Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. The participation of catecholamines in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2020;19(1):11–18. [In Russian]. doi: 10.24411/2687-0053-2020-10003

6. Merovci A., Finley B., Hansis-Diarte A., Neppala S., Abdul-Ghani M.A., Cersosimo E., Triplitt C., DeFronzo R.A. Effect of weight-maintaining ketogenic diet on glycemic control and insulin sensitivity in obese T2D subjects. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2024;12(5):e004199. doi: 10.1136/bmj-drc-2024-004199

7. Мальярчук Б.А. Генетические особенности метаболизма липидов и углеводов у арктических народов. *Биохимия*. 2024;89(7):1184–1193. doi: 10.31857/S0320972524070032

Malyarchuk B.A. Genetic features of lipid and carbohydrate metabolism in arctic peoples. *Biokhimiya = Biochemistry*. 2024;89:1184–1193. [In Russian]. doi: 10.31857/S0320972524070032

8. Наследов А.Д. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер, 2011. 399 с.

Nasledov A.D. SPSS 19: professional statistical data analysis. St. Petersburg: Peter, 2011. 399 p. [In Russian].

9. Нестерова Е.В., Бичкаева Ф.А., Кочкин Р.А. Анализ содержания катехоламинов в моче у мужчин и женщин Ямало-Ненецкого автономного округа. *Журнал медико-биологических исследований*. 2019;7(4):420–426. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.420

Nesterova E.V., Bichkaeva F.A., Kochkin R.A. Analysis of catecholamine levels in the urine of men and women living in the Yamalo-Nenets autonomous

okrug. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(4):420–426. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.420

10. Антонова Е.П., Сергина С.Н., Илюха В.А., Якимова А.Е. Характеристика видовых и возрастных особенностей лактатдегидрогеназной системы в тканях грызунов (Mammalia: Rodentia). *Труды Карельского научного центра Российской академии наук*. 2018;4:3–12. doi: 10.17076/them809

Antonova E.P., Sergina S.N., Ilyukha V.A., Yakimova A.E. Species and age-specific characteristics of the lactate dehydrogenase system in tissues of rodents (Mammalia: Rodentia). *Trudy Karel'skogo nauchnogo tsentra Rossiyskoi akademii nauk = Transactions of the Karelian research centre of the Russian academy of sciences*. 2018;4:3–12. [In Russian]. doi: 10.17076/them809

11. Бичкаева Ф.А., Коваленко Т.Б., Бичкаев А.А., Шенгоф Б.А., Третьякова Т.В. Возрастные изменения уровня глюкозы, проинсулина и инсулина в крови у жителей Российской Арктики. *Экология человека*. 2021;4:30–39. doi: 10.33396/1728-0869-2021-4-30-39

Bichkaeva F.A., Kovalenko T.B., Bichkaev A.A., Shengof B.A., Tretyakova T.V. Age-related changes in blood concentrations of glucose, proinsulin and insulin among residents of the Russian Arctic. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2021;4:30–39. [In Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2021-4-30-39

12. Аверьянова И.В., Алешина О.О. Динамика основных показателей углеводного обмена и возможные причины его нарушения в осенний и зимний периоды года у современных жителей-северян. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(5):142–149. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.15

Averyanova I.V., Alyoshina O.O. Dynamics of the main parameters of carbohydrate metabolism and possible causes of its disorders in the autumn and winter periods in modern residents of the north. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024;9(5):142–149. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.15

13. Мухамеджанов Э.К. Лактат – важнейший регулятор гомеостаза глюкозы. *Научные известия*. 2022;29:98–104.

Mukhamedjanov E.K. Lactate is the most important regulator of glucose homeostasis. *Nauchnye izvestiya = Scientific news*. 2022;29:98–104. [In Russian].

14. Lund J., Aas V., Tingstad R.H., Van Hees A., Nikolić N. Utilization of lactic acid in human myotubes and interplay with glucose and fatty acid metabolism. *Sci. Rep*. 2018;8(1):9814. doi: 10.1038/s41598-018-28249-5

15. Никитина Ю.В., Мухина И.В. Возрастные изменения окислительных процессов в ткани головного мозга и крови крыс. *Нижегородский медицинский журнал*. 2008;3:152–153.

Nikitina Yu.V., Mukhina I.V. Age-related changes in oxidative processes in rat brain tissue and blood. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal = Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2008;3:152–153. [In Russian].

16. Черныш П.П., Акбаров З.С., Каюмов У.К., Хайдарова Ф.А., МаксUTOва Н.Н. Взаимосвязь степени инсулинорезистентности и уровня эндогенного кортизола у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;4(36):119–122.

Chernysh P.P., Akbarov Z.S., Kayumov U.K., Khaidarova F.A., Maksutova N.N. Correlation of degree of insulin resistance and levels

of endogenous cortisol in patients with diabetes mellitus type 2. *Mezhdunarodnyy ehndokrinologicheskiy zhurnal = International Journal of Endocrinology*. 2011;4(36):119–122. [In Russian].

17. Вакараева М.М. Возрастные изменения уровня глюкозы в крови. *Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты*. 2016;30:28–32.

Vakaraeva M.M. Age-related changes in blood glucose levels. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya: problemy i rezul'taty = Fundamental and Applied Research: Problems and Results*. 2016;30:28–32. [In Russian].

Сведения об авторах:

Грецкая Татьяна Борисовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8513-1848, e-mail: tatyana-rab@yandex.ru

Бичкаева Фатима Артемовна, д.б.н., ORCID: 0000-0003-2970-4469, e-mail: fatima@fciarctic.ru

Власова Ольга Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6956-6905, e-mail: olgawlassova@mail.ru

Нестерова Екатерина Васильевна, ORCID: 0000-0001-8467-2514, e-mail: ekaterina29reg@mail.ru

Шенгоф Борис Александрович, ORCID: 0000-0002-3776-1474, e-mail: shengof@yandex.ru

Стрелкова Александра Витальевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9077-889X, e-mail: al.strelkova@yandex.ru

Женихов Владислав Алексеевич, ORCID: 0009-0008-6527-3903, e-mail: vlad.zhenixov1@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana B. Gretskaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8513-1848,

e-mail: tatyana-rab@yandex.ru

Fatima A. Bichkaeva, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2970-4469, e-mail: fatima@fciarctic.ru

Olga S. Vlasova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6956-6905, e-mail: olgawlassova@mail.ru

Ekaterina V. Nesterova, ORCID: 0000-0001-8467-2514, e-mail: ekaterina29reg@mail.ru

Boris A. Shengof, ORCID: 0000-0002-3776-1474, e-mail: b-shengof@yandex.ru

Alexandra V. Strelkova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9077-889X,

e-mail: al.strelkova@yandex.ru

Vladislav A. Zhenikhov, ORCID: 0009-0008-6527-3903, e-mail: vlad.zhenixov1@mail.ru

Поступила в редакцию 05.09.2025

После доработки 21.10.2025

После повторной доработки 03.08.2026

Принята к публикации 06.08.2026

Received 05.09.2025

Revision received 21.10.2025

Second revision received 03.08.2026

Accepted 06.08.2026

Структура семенников преждевременно рожденных крыс

В.В. Иванова¹, О.Н. Серебрякова¹, А.Д. Долбня¹, А.В. Ерохина¹, А.Д. Никонова¹,
Ф.В. Алябьев², И.В. Мильто^{1,3}

¹ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Северский биофизический научный центр ФМБА России
636013, Томская обл., г. Северск, пер. Чекист, 7

Резюме

Окислительный стресс, метаболические нарушения и дисбаланс половых гормонов, развивающиеся вследствие недоношенности, являются факторами риска нарушения сперматогенеза. Цель исследования – изучить строение семенников преждевременно рожденных половозрелых крыс. **Материал и методы.** В эксперименте использовали доношенных ($n = 5$) и преждевременно рожденных ($n = 5$) самцов крыс стока Вистар в возрасте 6 мес. постнатального периода онтогенеза. Доношенные крысы получены в ходе естественных родов, продолжительность их внутриутробного периода развития составила 22 суток. Преждевременно рожденные крысы получены в результате индукции преждевременных родов мифепристоном, продолжительность внутриутробного периода их развития составила 21 сутки. Строение семенников крыс исследовали гистологическим (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическим (выявление активированной каспазы-3) методами. **Результаты.** Семенники преждевременно рожденных и доношенных 6-месячных крыс имеют общий план строения, однако у первых установлено снижение диаметра извитых семенных канальцев, увеличение количества извитых семенных канальцев со слущенными сперматогенными клетками, а также увеличение количества каспазы 3-позитивных интерстициальных эндокриноцитов семенника по сравнению с аналогичными параметрами доношенных крыс. Индекс сперматогенеза, количество интерстициальных эндокриноцитов и количество каспазы 3-позитивных сперматогенных клеток в семенниках преждевременно рожденных и доношенных крыс не отличаются. **Заключение.** Наблюдаемые структурные изменения семенников половозрелых преждевременно рожденных крыс, вероятно, могут ограничивать адаптационный потенциал семенников в постнатальном периоде онтогенеза.

Ключевые слова: преждевременное рождение, семенник, сперматогенез, каспазы-3, экспериментальное исследование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00015).

Автор для переписки. Иванова В.В., e-mail: ivvera92@rambler.ru

Для цитирования. Иванова В.В., Серебрякова О.Н., Долбня А.Д., Ерохина А.В., Никонова А.Д., Алябьев Ф.В., Мильто И.В. Структура семенников преждевременно рожденных крыс. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):98–104. doi: 10.18699/SSMJ20260510

Structure of the testes of preterm born rats

V.V. Ivanova¹, O.N. Serebryakova¹, A.D. Dolbnya¹, A.V. Erokhina¹, A.D. Nikonova¹,
F.V. Alyabyev², I.V. Milto^{1,3}

¹ Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

² Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

³ *Seversk Biophysical Research Centre of FMBA of Russia*
636013, Seversk, Chekist ln., 7

Abstract

Oxidative stress, metabolic disturbances, and sex hormone imbalances resulting from preterm birth are risk factors for impaired spermatogenesis. The aim of the study was to investigate the structure of the testes of preterm, adult rats. **Material and methods.** The experiment involved full-term ($n = 5$) and preterm ($n = 5$) male Wistar rats at 6 months of postnatal development. Full-term rats were obtained through natural birth; their intrauterine development lasted 22 days. Preterm rats were obtained as a result of mifepristone induction of preterm labor; the duration of their intrauterine development period was 21 days. The structure of rat testes was examined by histological (hematoxylin and eosin staining) and immunohistochemical (detection of activated caspase 3) methods. **Results.** The testes of preterm and full-term 6-month-old rats have common features, however, in the first a decrease in the diameter of the convoluted seminiferous tubules, an increase in the number of convoluted seminiferous tubules with desquamated spermatogenic cells, as well as an increase in the number of caspase 3-positive interstitial endocrine cells were found compared with similar parameters in full-term rats. The spermatogenesis index, the number of interstitial endocrinocytes and the number of caspase 3-positive spermatogenic cells in the testes of preterm and full-term rats do not differ. **Conclusions.** The observed structural changes of the testes of adult preterm born rats may likely limit the adaptive potential of the testes in the postnatal period of ontogenesis.

Key words: preterm birth, testis, spermatogenesis, caspase 3, experimental study.

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

Financing. The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-25-00015).

Correspondence author. Ivanova V.V., e-mail: ivvera92@rambler.ru

Citation. Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Dolbnya A.D., Erokhina A.V., Nikonova A.D., Alyabyev F.V., Mil-to I.V. Structure of the testes of preterm born rats. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):98–104. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260510

Введение

По данным Росстата (2022 г.) и ВОЗ (2023 г.), в мире наблюдается тенденция к снижению репродуктивного потенциала мужчин. Рожденные недоношенными мужчины в возрасте 23–44 лет реже становятся отцами, чем доношенные мужчины той же возрастной группы [1, 2]. В какой мере подобная статистика является результатом нарушения структуры и функции органов репродуктивной системы, а в какой – следствием соматических патологий или негативных социопсихологических аспектов, не известно [2].

Апоптоз служит важным механизмом контроля количества и качества гамет [3]. Для формирования полноценных гамет требуется поддержание оптимального соотношения количества сперматогенных клеток и сустентоцитов, нарушение которого может стать причиной индукции апоптоза. Известно, что апоптотические тельца и резидуальные (остаточные) тела используются сустентоцитами в качестве источников пластических и энергетических ресурсов. Таким образом, апоптоз сперматогенных клеток наблюдается в норме, однако значительно увеличивается при патологии или под действием неблагоприятных факторов. Сперматогонии и сперматоциты – ак-

тивно пролиферирующие клетки, что делает их уязвимыми к действию неблагоприятных факторов. Доказано, что повреждение генетического материала сперматогенных клеток может развиваться вследствие окислительного стресса и дисбаланса половых гормонов [4]. У людей, рожденных недоношенными, наблюдается дисбаланс про- и антиоксидантных систем, следствием которого является окислительный стресс [5].

К. Allvin et al. обнаружили у мальчиков, рожденных на 32,0–36,9-й неделе беременности, повышение сывороточной концентрации андрогенов на первом году жизни [6]. У мужчин, рожденных с очень низкой массой тела, в возрасте 26–28 лет содержание эстрадиола в сыворотке крови в 1,5 раза больше, чем у доношенных мужчин, даже с учетом поправки на индекс массы тела [7]. Кроме того, высокие концентрации эстрогенов и окислительный стресс вызывают снижение активности и количества интерстициальных эндокриноцитов семенника [8, 9], причиной апоптоза которых также является гипергликемия [10]. У недоношенных людей в возрасте 20–30 лет риск развития нарушения толерантности к глюкозе значительно выше, чем у доношенных [11].

Таким образом, у мужчин, рожденных преждевременно, доказано наличие ряда факторов

риска нарушения сперматогенеза, что делает интересным изучение интенсивности апоптоза в их семенниках. Получение фрагментов семенников таких людей затруднено по этическим соображениям. Цель исследования – изучить строение семенников преждевременно рожденных половозрелых крыс.

Материал и методы

Исследованы семенники преждевременно рожденных и доношенных 6-месячных крыс Вистар. Датирование беременности осуществляли по стандартной методике [12]. Доношенные крысы ($n = 5$) получены в ходе естественных родов, продолжительность их внутриутробного периода развития составила 22 суток. Преждевременно рожденные крысы ($n = 5$) получены в результате однократного подкожного введения мифепристона (Sigma-Aldrich, США) в дозе 10 мг/кг массы тела на 20-е сутки беременности, что приводит к родам на 21-е сутки беременности [13], т. е. на 24 ч раньше срока. Продолжительность внутриутробного периода развития преждевременно рожденных крыс составила 21 сутки. Ранее нами показано, что на момент рождения масса тела таких животных меньше, чем у доношенных новорожденных крыс [12].

Всех животных содержали в стандартных условиях вивария. Преждевременно рожденное и доношенное потомство в возрасте 6 месяцев выводили из эксперимента асфиксией углекислым газом. Семенники крыс фиксировали в забуференном формалине («Биовитрум», Россия), проводку биоматериала выполняли с помощью гистопроцессора АГОТ-1 («ОРИОН МЕДИК», Россия) по стандартной методике. Поперечные срезы семенников толщиной 5 мкм получены на полуавтоматическом микротоме HM355S (Thermo Fisher Scientific, Китай). Для обзорного гистологического исследования срезы окрашивали гематоксилином Джилла и эозином («Биовитрум»), активированную каспазу-3 выявляли непрямым пероксидазным методом. В качестве первичных антител выбраны #9961 Cleaved Caspase-3 (Asp175) Antibody (Cell Signaling Technology, США) в разведении 1:500, время инкубации 45 мин, для детекции иммуногистохимической реакции использован набор Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit (Abcam, Великобритания). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Джилла.

Диаметр извитых семенных канальцев измеряли для десяти канальцев семенника каждого животного в программе ImageJ 1.54f (NIH, США). Индекс сперматогенеза подсчитывали по форму-

ле $(n1 \times 1 + n2 \times 2 + n3 \times 3 + n4 \times 4) / N$, где N – количество проанализированных извитых семенных канальцев, $n1$, $n2$, $n3$ и $n4$ – количество канальцев соответственно с одной, двумя, тремя и четырьмя генерациями сперматогенных клеток в составе сперматогенного эпителия. Для подсчета индекса сперматогенеза в семеннике каждого животного проанализировано 100 канальцев. Подсчитывали количество интерстициальных эндокриноцитов, каспаза 3-позитивных сперматогоний и интерстициальных эндокриноцитов в 1 мм² площади среза семенника, долю извитых семенных канальцев со слущенными сперматогенными клетками в расчете на 100 канальцев.

Статистическая обработка данных выполнена в программе IBM SPSS Statistics 26 (США). Проверка количественных признаков на соответствие нормальному закону распределения выполнялась тестом Шапиро – Уилка. Описательные характеристики показателей представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Для количественных независимых данных, не согласующихся с нормальным законом распределения, сравнение проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Уровень p различий показателей крыс разных групп принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Семенники преждевременно рожденных и доношенных 6-месячных крыс имеют общий план строения (рис. 1). Диаметр извитых семенных канальцев семенников преждевременно рожденных крыс меньше, чем доношенных животных (соответственно 263,3 [251,9; 282,9] и 274,8 [260,9; 290,2] мкм, $p = 0,014$), что может быть отражением нарушения синтетической активности sustentocytes; по величине индекса сперматогенеза семенников крысы не различались (соответственно 3,33 [3,28; 3,34] и 3,34 [3,30; 3,37], $p = 0,690$). Доля извитых семенных канальцев со слущенными сперматогенными клетками (рис. 2, а) в семенниках преждевременно рожденных крыс больше, чем у доношенных крыс (соответственно 4,0 [3,5; 5,0] и 0 [0; 0,5] %, $p = 0,008$), количество интерстициальных эндокриноцитов семенников одинаковое [соответственно 96,0 [88,0; 104,0] и 100,0 [95,0; 111,0] клетки/1 мм² среза семенника, $p = 0,310$). В извитых семенных канальцах крыс обеих групп каспаза 3-позитивное окрашивание характерно для сперматогоний и сперматид (рис. 2, б, рис. 3). Каспаза-3 вовлечена в реализацию как внешнего, так и внутреннего пути апоптоза в семенниках [14]; каспаза 3-позитивное окрашивание сперматогоний указывает на их гибель по механизму апоптоза. В семенниках крыс обеих

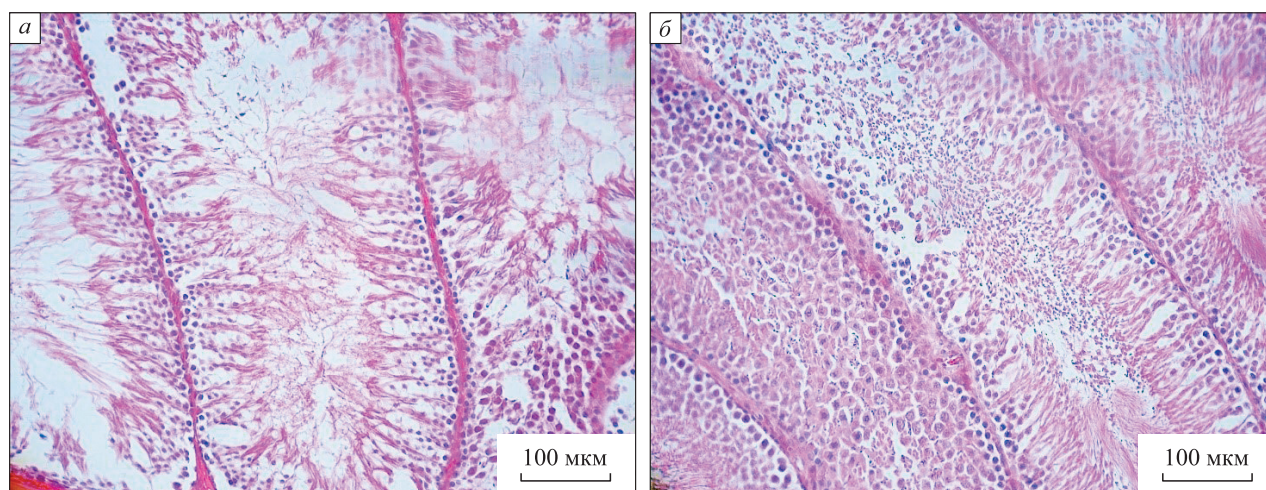


Рис. 1. Фрагмент семенника доношенной (а) и преждевременно рожденной (б) крысы, 180-е сутки постнатального периода онтогенеза. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. A fragment of the testis of a full-term (a) and preterm (б) rat, 180 postnatal days. Stained with hematoxylin and eosin

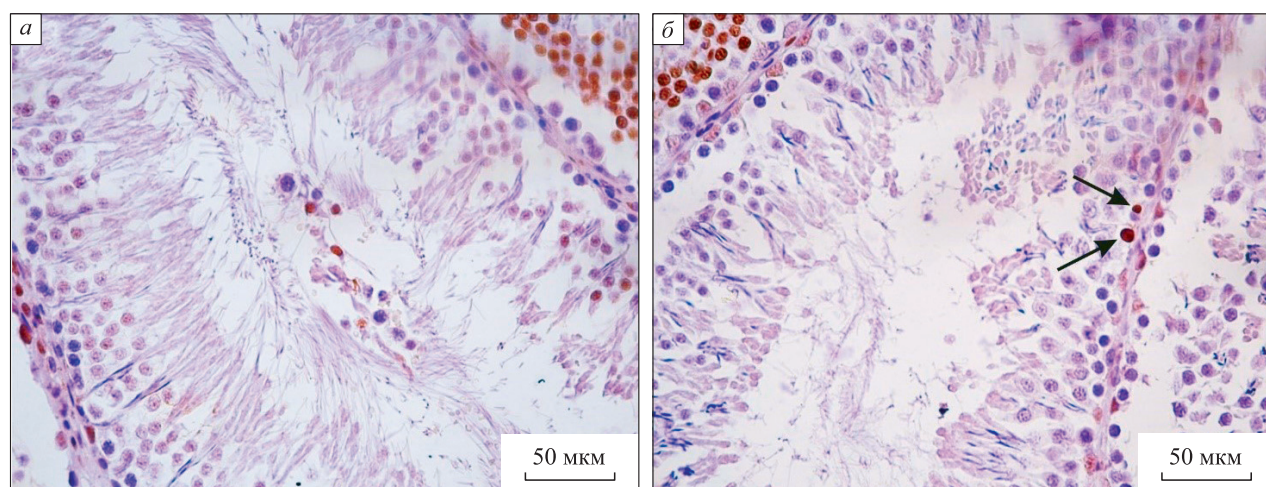


Рис. 2. Фрагмент семенника преждевременно рожденной крысы, 180-е сутки постнатального периода онтогенеза. Слученный эпителий в просвете извитого семенного канальца (а), стрелками показаны иммунопозитивные сперматогонии (б). Иммуногистохимическое выявление активированной каспазы-3, гематоксиллин Джилла

Fig. 2. A fragment of the testis of a preterm rat, 180 postnatal days. Desquamated epithelium in the lumen of the convoluted seminiferous tubule (a), arrows indicate immunopositive spermatogonia (б). Immunohistochemical detection of activated caspase 3, Gill's hematoxylin

групп гибнущие сперматогонии обнаружены в канальцах на XIII и XIV стадиях цикла сперматогенеза. Действительно, в норме апоптоз сперматогоний у крыс происходит лишь на определенных стадиях сперматогенеза [3]. У преждевременно рожденных и доношенных крыс количество каспазы 3-позитивных сперматогоний в 1 мм² среза семенника не различается (соответственно 2,0 [0; 4,5] и 3,0 [0; 5] клетки, $p = 0,841$).

У доношенных и преждевременно рожденных 6-месячных крыс на VII–XI стадиях цикла сперматогенеза обнаружено каспаза 3-позитивное окрашивание ядер и цитоплазмы промежуточных (удлиняющихся) сперматид (см. рис. 3), не связанное с апоптозом. Каспазы-9 и -3 участвуют в регуляции формирования и отщепления резидуальных тел в ходе спермиогенеза [15]. Резидуальные тела по ряду морфологических и биохимических признаков аналогичны апоптотическим

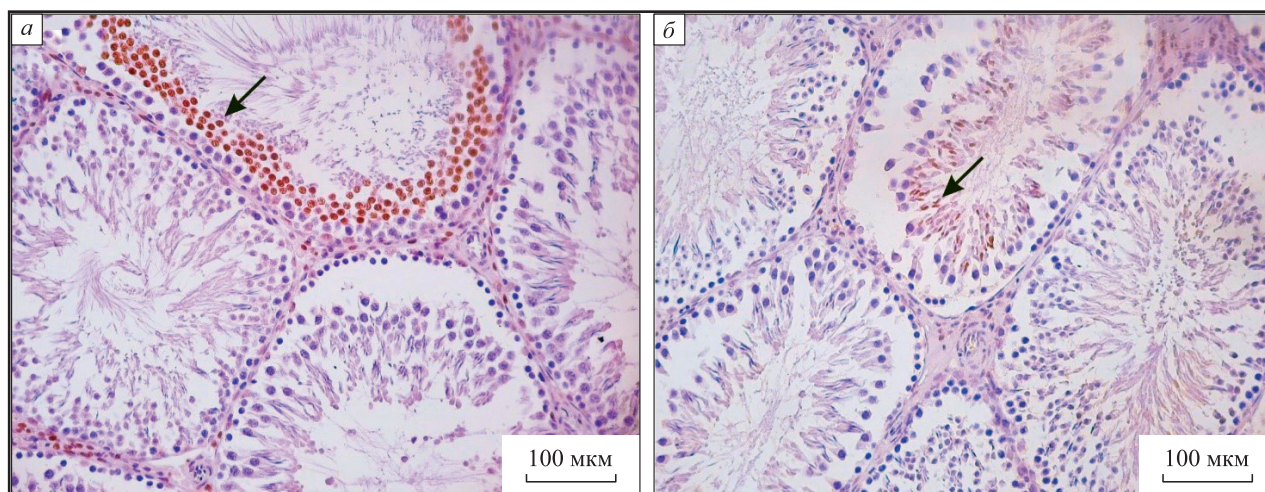


Рис. 3. Фрагмент семенника преждевременно рожденной (а) и доношенной (б) крысы, 180-е сутки постнатального периода онтогенеза. Стрелки указывают на иммунопозитивные промежуточные сперматиды в извитых семенных канальцах на VII (а) и XI (б) стадиях цикла сперматогенеза. Иммуногистохимическое выявление активированной каспазы-3, гематоксин Джилла

Fig. 3. A fragment of the testis of a preterm (a) and full-term (b) rat, 180 postnatal days. Arrows point to immunopositive intermediate spermatids in the convoluted seminiferous tubules at the VII (a) and XI (b) stages of the spermatogenesis cycle. Immunohistochemical detection of activated caspase 3, Gill's hematoxylin

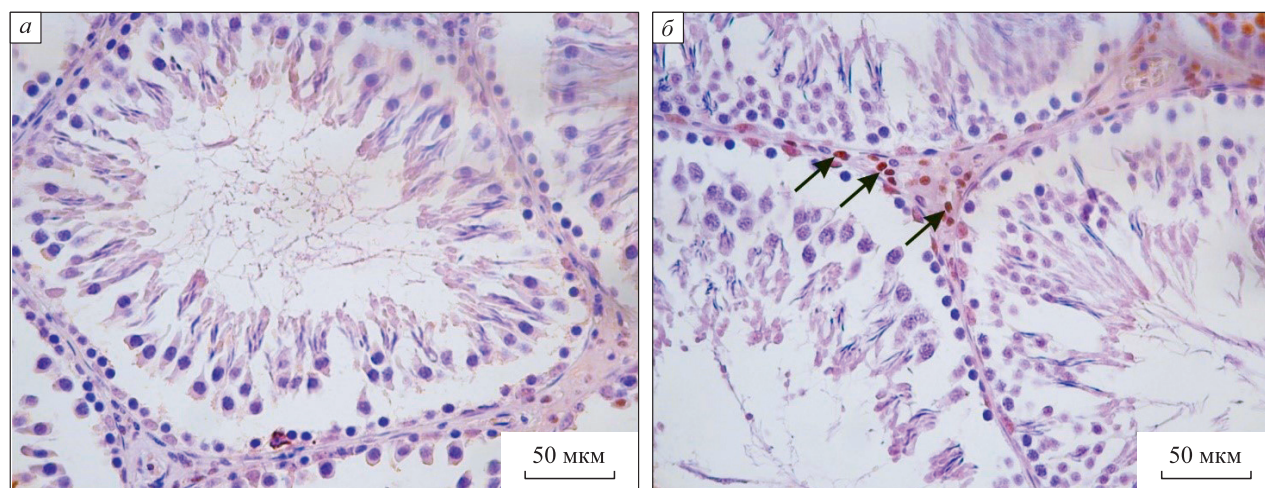


Рис. 4. Фрагмент семенника доношенной (а) и преждевременно рожденной (б) крысы, 180-е сутки постнатального периода онтогенеза. Стрелками показаны иммунопозитивные интерстициальные эндокриноциты семенника (б). Иммуногистохимическое выявление активированной каспазы-3, гематоксин Джилла

Fig. 4. A fragment of the testis of a full-term (a) and preterm (b) rat, 180 postnatal days. Arrows indicate immunopositive interstitial endocrinocytes of the testis (b). Immunohistochemical detection of activated caspase 3, Gill's hematoxylin

тельцам [16]. Генетический материал сперматид в ходе спермиогенеза защищен от повреждающего действия каспаз, в частности, белком dBruce [17]. Таким образом, стадия-специфичное выявление каспазы-3 в промежуточных сперматидах свидетельствует о нормальном спермиогенезе, а не о гибели клеток.

В межканальцевой соединительной ткани семенника крыс также определяются каспаза 3-позитивные клетки (рис. 4). Иммунопозитивны ядра, а иногда и цитоплазма интерстициальных эндокриноцитов семенников. Количество каспаза 3-позитивных интерстициальных эндокриноцитов в 1 мм² среза семенника у преждевремен-

но рожденных крыс больше, чем у доношенных животных (соответственно 27,0 [19,0; 29,0] и 13,0 [9,0; 20,5] клетки, $p = 0,032$). Данные клетки представляют собой стабильную популяцию с высоким адаптивным потенциалом, и в норме для них характерна низкая интенсивность апоптоза [18]. Несмотря на интенсификацию апоптоза интерстициальных эндокриноцитов, их количество в семенниках преждевременно рожденных животных не снижено, что может быть результатом компенсаторной дифференцировки клеток-предшественниц.

Заключение

Нами не обнаружено нарушений сперматогенной функции семенников половозрелых преждевременно рожденных крыс, однако установленные у данных животных морфофункциональные особенности семенников могут указывать на снижение их адаптационного потенциала.

Список литературы / References

- deKeyser N., Josefsson A., Bladh M., Cars-
tensen J., Finnström O., Sydsjö G. Premature birth and
low birthweight are associated with a lower rate of re-
production in adulthood: a Swedish population-based
registry study. *Hum. Reprod.* 2012;27(4):1170–1178.
doi: 10.1093/humrep/der478
- Liffner S., Bladh M., Nedstrand E., Ham-
mar M., Martinez H.R., Sydsjö G. Men born small for
gestational age or with low birth weight do not improve
their rate of reproduction over time: a Swedish popu-
lation-based study. *Fertil. Steril.* 2021;116(3):721–730.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.078
- Dunkel L., Hirvonen V., Erkkilä K. Clinical
aspects of male germ cell apoptosis during testis de-
velopment and spermatogenesis. *Cell Death Differ.*
1997;4(3):171–179. doi: 10.1038/sj.cdd.4400234
- Asadi A., Ghahremani R., Abdolmaleki A.,
Rajaei F. Role of sperm apoptosis and oxidative stress
in male infertility: A narrative review. *Int. J. Reprod.*
Biomed. 2021;19(6):493–504. doi: 10.18502/ijrm.
v19i6.9371
- Martin A., Faes C., Debevec T., Rytz C., Mil-
let G., Pialoux V. Preterm birth and oxidative stress:
Effects of acute physical exercise and hypoxia physi-
ological responses. *Redox Biol.* 2018;17:315–322. doi:
10.1016/j.redox.2018.04.022
- Allvin K., Ankarberg-Lindgren C., Dahl-
gren J. Longitudinal sex steroid data in relation to
birth weight in preterm boys. *J. Clin. Endocrinol. Me-
tab.* 2022;107(10):e4212–e4221. doi: 10.1210/clinem/
dgac477
- Hammar M., Larsson E., Bladh M., Finn-
ström O., Gäddlin P.O., Leijon I., Theodorsson E.,
Sydsjö G. A long-term follow-up study of men born
with very low birth weight and their reproductive hor-
mone profile. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2018;64(3):207–
215. doi: 10.1080/19396368.2018.1448901
- Leavy M., Trottmann M., Liedl B., Reese S.,
Stief C., Freitag B., Baugh J., Spagnoli G., Kölle S.
Effects of elevated β -estradiol levels on the function-
al morphology of the testis – new insights. *Sci. Rep.*
2017;7:39931. doi: 10.1038/srep39931
- Monageng E., Offor U., Takalani N.B., Mo-
hlala K., Opuwari C.S. A review on the impact of ox-
idative stress and medicinal plants on Leydig Cells.
Antioxidants (Basel). 2023;12(8):1559. doi: 10.3390/
antiox12081559
- Kannan A., Anbarasu K., Mohideen A.P., Sha-
hid M., Abdelzاهر M.H., El-Bidawy M.H., Ramesh T.,
Prahalthan C. Role of aquaporin 9 in hyperglycae-
mia-induced testicular leydig cell apoptosis. *J. King
Saud Univ. Sci.* 2022;34(6):102160. doi: 10.1016/j.jk-
sus.2022.102160
- Morrison K.M., Ramsingh L., Gunn E.,
Streiner D., van Lieshout R., Boyle M., Gerstein H.,
Schmidt L., Saigal S. Cardiometabolic health in adults
born premature with extremely low birth weight.
Pediatrics. 2016;138(4):e20160515. doi: 10.1542/
peds.2016-0515
- Иванова В.В., Серебрякова О.Н.,
Ерохина А.В., Никонова А.Д., Мильто И.В. Вли-
яние пола и степени недоношенности на строе-
ние сердца в отдаленном постнатальном периоде
онтогенеза. *Морфология*. 2023;161(4):15–22. doi:
10.17816/morph.629276
- Ivanova V.V., Serebryakova O.N., Erokhina A.V.,
Nikonova A.D., Milto I.V. Influence of sex and degree
of prematurity on the heart structure in the late post-
natal period of ontogenesis. *Morfologiya = Morphol-
ogy*. 2023;161(4):15–22. [In Russian]. doi: 10.17816/
morph.629276
- Li X., Morgan K. Methods for delaying or in-
ducing labor. Patent US 2005/0014676 A1; published
20.01.2025.
- de León-Ramírez Y.M., Nicolás-Toledo L.,
Pérez-Sánchez E., Arroyo-Helguera O. Chronic var-
iable stress may induce apoptosis in the testis and
epididymal sperm of young male rats. *Biology (Basel)*.
2025;14(6):690. doi: 10.3390/biology14060690
- Coureur M., Fouchet P., Prat M., Letallic B.,
Barroca V., dos Santos C., Racine C., Allemand I.
Caspase-independent death of meiotic and postmeiot-
ic cells overexpressing p53: calpain involvement. *Cell
Death Differ.* 2006;13(11):1927–1937. doi: 10.1038/
sj.cdd.4401887
- Nakajima Y.I., Kuranaga E. Caspase-depend-
ent non-apoptotic processes in development. *Cell
Death Differ.* 2017;24(8):1422–1430. doi: 10.1038/
cdd.2017.36
- Vasudevan D., Ryoo H.D. Regulation of cell
death by IAPs and their antagonists. *Curr. Top. Dev. Biol.*
2015;114:185–208. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.026

18. Шевлюк Н.Н., Блинова Е.В., Егембердиева Р.Е., Комекбай Ж.Е., Рыскулов М.Ф., Боков Д.А., Максимова А.С. Взаимоотношение половых и соматических клеток мужских гонад позвоночных: эволюционные, возрастные и сезонные аспекты, адаптивные и реактивные преобразования. Ж. анатомии и гистопатол. 2023;12(4):76–88. doi: 10.18499/2225-7357-2023-12-4-76-88

Shevlyuk N.N., Blinova E.V., Egemberdieva R.E., Komekbai Zh.E., Ryskulov M.F., Bokov D.A., Maksimova A.S. The relationship of gametes and somatic cells of male gonads of vertebrates: evolutionary, age and seasonal aspects, adaptive and reactive transformations under the action of destabilizing factors. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;12(4):76–88. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2023-12-4-76-88

Сведения об авторах:

Иванова Вера Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2530-1112, e-mail: ivvera92@rambler.ru
Серебрякова Ольга Николаевна, ORCID: 0000-0002-2924-0724, e-mail: oserebryakovan@gmail.com
Долбня Андрей Дмитриевич, ORCID: 0009-0007-5310-6318, e-mail: adolbnyal@mail.ru
Ерохина Александра Владимировна, ORCID: 0009-0006-3109-1349, e-mail: shura.erokhina.23@gmail.com
Никонова Анастасия Денисовна, ORCID: 0009-0007-7297-5033, e-mail: nastya71103@gmail.com
Алябьев Федор Валерьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4438-1717, e-mail: alfedval@mail.ru
Мильто Иван Васильевич, д.б.н., ORCID: 0000-0002-9764-4392, e-mail: milto_bio@mail.ru

Information about the authors:

Vera V. Ivanova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2530-1112, e-mail: ivvera92@rambler.ru
Olga N. Serebryakova, ORCID: 0000-0002-2924-0724, e-mail: oserebryakovan@gmail.com
Andrey D. Dolbnya, ORCID: 0009-0007-5310-6318, e-mail: adolbnyal@mail.ru
Alexandra V. Erokhina, ORCID: 0009-0006-3109-1349, e-mail: shura.erokhina.23@gmail.com
Anastasia D. Nikonova, ORCID: 0009-0007-7297-5033, e-mail: nastya71103@gmail.com
Fedor V. Alyabyev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4438-1717, e-mail: alfedval@mail.ru
Ivan V. Milto, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9764-4392, e-mail: milto_bio@mail.ru

Поступила в редакцию 10.11.2025

Принята к публикации 20.08.2026

Received 10.11.2025

Accepted 20.08.2026

Цитотоксичность и накопление лития хлорида, обогащенного изотопом литий-6, как потенциального агента для проведения литий-нейтронозахватной терапии

А.И. Касатова^{1,2}, Ю.С. Таскаева^{1,2}, Р. Диб³, К.С. Кузьмина^{2,3}, С.Ю. Таскаев²,
Н.П. Бгатова¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630060, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

² Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 11

³ Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Бор-нейтронозахватная терапия является инновационной технологией для лечения ряда злокачественных новообразований. Перспективной заменой изотопа бор-10 является литий-6, обладающий высоким сечением поглощения теплового нейтрона, а реакция характеризуется локальным высвобождением энергии. **Материал и методы.** Для реализации метода литий-нейтронозахватной терапии (ЛиНЗТ) проведены предварительные *in vitro* исследования с лития хлоридом, обогащенным изотопом литий-6. Оценивали цитотоксичность при помощи МТТ-теста и накопление лития клетками DF-1, C2C12, RD и T98-G при помощи атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. **Результаты и их обсуждение.** Лития хлорид в дозировке 6 мМ не снижал выживаемость клеток при совместном культивировании не более 24 ч. Накопление лития не зависело от времени инкубации при культивировании клеток с лития хлоридом в данной дозировке. Самая высокая концентрация лития обнаружена в дермальных фибробластах человека DF-1, а самая низкая – в клетках мышцы конечности мыши C2C12. Выявленные концентрации лития были сопоставимы с концентрациями бора в экспериментах *in vitro* при использовании неселективного агента доставки бора (боркапнат). **Заключение.** Лития хлорид, обогащенный изотопом ⁶Li, может быть использован для ЛиНЗТ. Разработка таргетных нанокомпозиов позволит увеличить накопление лития клетками и повысить эффективность ЛиНЗТ.

Ключевые слова: лития хлорид, литий-нейтронозахватная терапия, опухолевые клеточные линии, цитотоксичность, накопление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ — филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН (№ FWNР-2025-0016).

Автор для переписки. Касатова А.И., e-mail: A.I.Kasatova@inp.nsk.su

Для цитирования. Касатова А.И., Таскаева Ю.С., Диб Р., Кузьмина К.С., Таскаев С.Ю., Бгатова Н.П. Цитотоксичность и накопление лития хлорида, обогащенного изотопом литий-6, как потенциального агента для проведения литий-нейтронозахватной терапии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):105–111. doi: 10.18699/SSMJ20260511

Cytotoxicity and accumulation of lithium chloride enriched with lithium-6 isotope as a potential agent for lithium-neutron capture therapy

A.I. Kasatova^{1,2}, Yu.S. Taskaeva^{1,2}, R. Deeb³, K.S. Kuzmina^{2,3}, S.Yu. Taskaev², N.P. Bgatova¹

¹ Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Arbuzov st., 6

² Budker Institute of Nuclear Physics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev ave., 11

³ Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

Abstract

Boron neutron capture therapy is an innovative technology for treating a number of malignant neoplasms. A promising replacement for the boron-10 isotope is lithium-6, which has a high thermal neutron capture cross-section, and the reaction is characterized by localized energy release. **Material and methods.** To implement the lithium neutron capture therapy (LiNCT) method, preliminary *in vitro* studies were conducted with lithium chloride enriched with the lithium-6 isotope. Cytotoxicity was assessed using the MTT test, and lithium accumulation by DF-1, C2C12, RD и T98-G cells was measured using inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. **Results and discussion.** Lithium chloride at a dose of 6 mM did not reduce cell viability when co-cultured for up to 24 hours. Lithium accumulation did not depend on the incubation time when cells were cultured with lithium chloride at this dosage. The highest lithium concentration was detected in human dermal fibroblasts DF-1, while the lowest was in mouse limb muscle cells C2C12. The detected lithium concentrations were comparable to boron concentrations in *in vitro* experiments using a non-selective boron delivery agent (borocaptate). **Conclusions.** Lithium chloride enriched with lithium-6 isotope can be used for LiNCT. The development of targeted nanocomposites will increase lithium accumulation by cells and enhance the efficacy of LiNCT.

Key words: lithium chloride, lithium neutron capture therapy, tumor cell lines, cytotoxicity, accumulation.

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

Financing. This work was supported by the Institute of Clinical and Experimental Lymphology under the state assignment FWNR-2025-0016.

Correspondence author. Kasatova A.I., e-mail: A.I.Kasatova@inp.nsk.su

Citation. Kasatova A.I., Taskaeva Yu.S., Deeb R., Kuzmina K.S., Taskaev S.Yu., Bgatova N.P. Cytotoxicity and accumulation of lithium chloride enriched with lithium-6 isotope as a potential agent for lithium-neutron capture therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):105–111. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260511

Введение

Хотя общая смертность от злокачественных новообразований постепенно снижается, в среднем на 1,5–2 % ежегодно в развитых странах [1], этого прогресса недостаточно, чтобы компенсировать растущую заболеваемость. Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) является инновационной методикой в области ядерной медицины, и в ближайшем будущем планируется начало клинических исследований в Российской Федерации [2]. Данный метод используется для терапии таких онкологических заболеваний, как глиобластома головного мозга, злокачественные новообразования головы и шеи, а также злокачественная меланома кожи [3]. В основе БНЗТ лежит принцип бинарного воздействия: нетоксичный изотоп бор-10 предварительно накапливается в опухолевых клетках, затем происходит облучение потоком тепловых нейтронов. В результате ядерной реакции рождаются альфа-частицы и ядра ${}^7\text{Li}$ с большим выделением энергии исключительно

но в тех клетках, в которых локализован бор [3]. Перспективной альтернативой ${}^{10}\text{B}$ является стабильный изотоп ${}^6\text{Li}$. Ядерная реакция лития-6 с тепловыми нейтронами ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$ характеризуется высоким сечением захвата и приводит к образованию частиц, которые аналогично продуктам реакции в БНЗТ обладают высокой линейной передачей энергии и крайне малым пробегом в биологических тканях, что обеспечивает высокую локальность цитотоксического воздействия [4]. Такой вариант терапии имеет преимущество перед БНЗТ: он не сопровождается испусканием γ -кванта, который уносит часть энергии реакции за пределы клетки, а выделяемая энергия в 2 раза больше, чем при взаимодействии нейтрона с бором-10 [5]. Таким образом, литий-нейтронозахватная терапия (ЛиНЗТ) представляет собой новое многообещающее направление в лечении злокачественных новообразований. Ключевым этапом в ее развитии является оценка безопасности и эффективности соединений, обогащенных литием-6.

В данной работе проведено определение цитотоксичности и накопления хлорида лития, обогащенного изотопом литий-6, в клеточных линиях с целью обоснования возможности применения LiHЗТ .

Материал и методы

В исследовании использовали дермальные фибробласты человека DF-1, клетки мышц конечности домовой мыши C2C12, эмбриональной рабдомиосаркомы человека RD и глиобластомы человека T98-G, полученные из Российской коллекции клеточных культур позвоночных Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Клетки культивировали в ростовой среде согласно паспорту линии, с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки («Диа-М», Россия) и пенициллина (100 Ед/мл) и стрептомицина (100 мкг/мл) («Биолот», Россия) в CO_2 -инкубаторе при 37 °C и 5 % CO_2 до образования конфлюэнтного монослоя. В качестве соединения, содержащего литий-6, использовали лития хлорид (Новосибирский завод химконцентратов, Россия). Для получения раствора порошок растворяли в деионизированной воде.

Исследование цитотоксичности лития хлорида, обогащенного изотопом ^6Li , проводили при помощи МТТ-теста. Клетки высевали в 96-луночный планшет по 1×10^4 при инкубации с LiCl в течение 24 ч и по 5×10^3 при инкубации в течение 48 ч. Через 24 ч культивирования добавляли лития хлорид в диапазоне от 3 до 48 мМ. Далее клетки культивировали в CO_2 -инкубаторе при 37 °C. По окончании периода инкубации среду из лунок удаляли, добавляли в каждую лунку по 100 мкл среды с 10 мкл МТТ (3-[4,5-диметил-тиазол-2-ил]-2,5-дифенил-тетразолия бромид, BioFroxx, Германия) в исходной концентрации 5 мг/мл и инкубировали в течение 3 ч. Измерения проводили на планшетном ридере FlexA-200 (Allsheng, Китай) при длине волны 570 нм. Результат выражали в процентах выживаемости относительно контроля. Для каждой дозы и контроля проводилось по пять повторов эксперимента.

Накопления лития в клетках определяли при помощи атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. Клетки высевали в культуральные флаконы с площадью ростовой поверхности 25 cm^2 , через 24 ч среду заменяли на 6 мМ лития хлорида в ростовой среде и инкубировали 2, 4 и 24 ч, контрольные группы культивировали в ростовой среде без препарата. По истечении времени инкубации клетки снимали с пластика, подсчитывали общее количество клеток в образце и проводили пробоподготовку

с использованием концентрированной азотной кислоты (ос.ч.) при нагреве до 90 °C в системе Dry Block Heater 2 (ИКА, Германия). Концентрацию лития в образцах измеряли на спектрометре высокого разрешения ICPE-9820 (Shimadzu, Япония). Градуировочные зависимости строили с использованием одноэлементного стандартного раствора лития Lithium Single Element Std. Soln. for ICP (CDH, Индия) в диапазоне 0,01–10 мг/л, результат рассчитывали исходя из объема пробы и количества клеток. Для каждой временной точки проводилось по три повтора эксперимента.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 10.0, данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали, используя критерий Манна – Уитни, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате определения цитотоксичности лития хлорида выявлено, что инкубация в течение 24 часов в концентрации 6 мМ не приводит к достоверному снижению выживаемости всех исследуемых клеточных линий, что свидетельствует об отсутствии достоверного изменения метаболической активности клеток (рис. 1). При более длительном периоде инкубации с концентрацией лития хлорида 6 мМ выживаемость клеток DF-1, T98-G и RD достоверно снижалась до 80 % относительно контроля. Таким образом, концентрация лития хлорида 6 мМ является безопасной при совместном культивировании не более 24 часов. Данная концентрация была использована при исследовании накопления лития.

Время инкубации с 6 мМ LiCl не влияло на накопление лития как нормальными, так и опухолевыми клетками (рис. 2). Наибольшая концентрация лития была обнаружена в клетках DF-1 и составила 0,08 мкг/ 10^6 клеток на временной точке 2 ч и 0,09 мкг/ 10^6 клеток на временных точках 4 и 24 ч. Клетки глиобластомы накапливали литий в концентрациях 0,07–0,08 мкг/ 10^6 клеток, клетки рабдомиосаркомы RD – в меньшей степени, на всех временных точках его концентрация составила 0,06 мкг/ 10^6 клеток. Наименьшая концентрация лития, 0,04–0,05 мкг/ 10^6 клеток, отмечена в клетках скелетных мышц домовой мыши C2C12.

Обсуждение

Использование ^6Li как альтернативного изотопа для НЗТ является перспективным и актив-

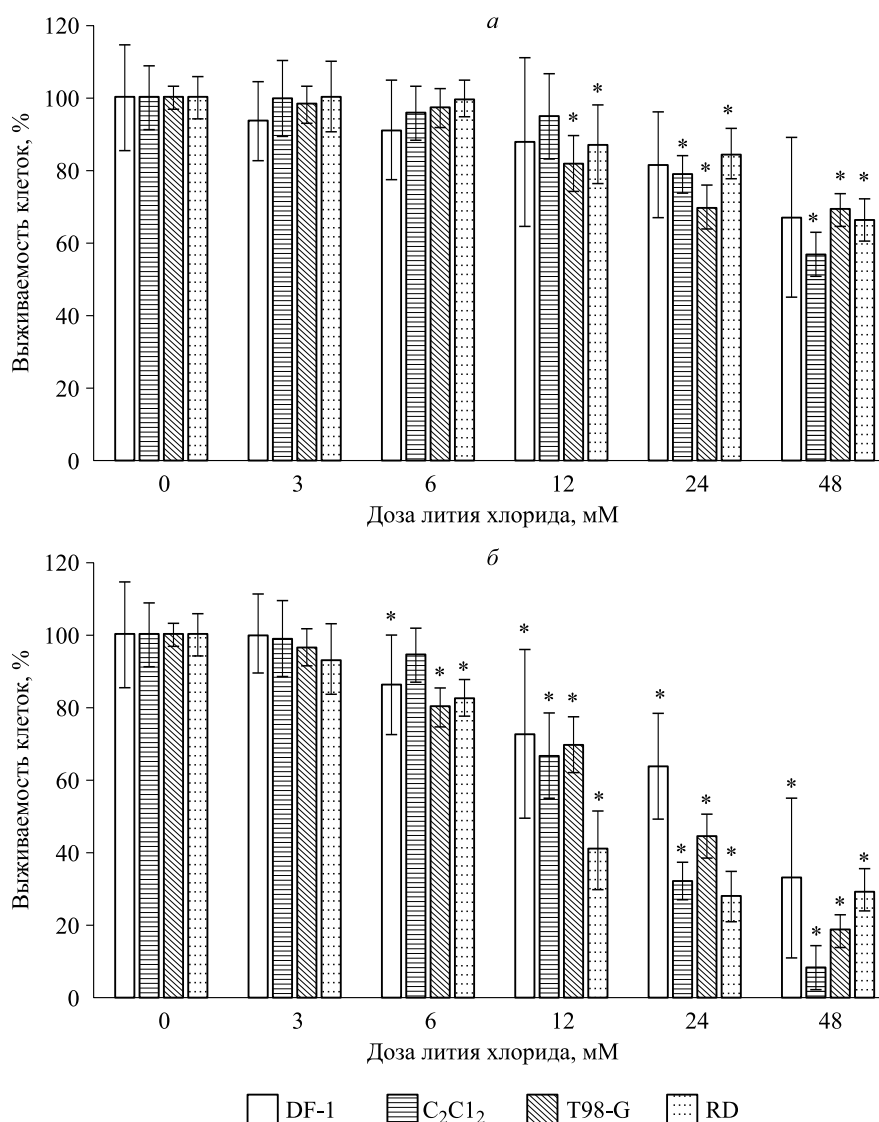


Рис. 1. Цитотоксичность лития хлорида, обогащенного изотопом лития-6, в различных дозах для различных нормальных и опухолевых клеточных линий при инкубации в течение 24 ч (а) и 48 ч (б); * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$

Fig. 1. Cytotoxicity of lithium chloride enriched with the lithium-6 isotope at various doses for different normal and tumor cell lines after 24 hours (a) and 48 hours (b) of incubation; * $p < 0,05$ compared to the control, level of statistical significance $p < 0,05$

но развивающимся направлением. В отличие от БНЗТ, которую начали реализовывать с 1940 г. [6] и изучили ряд аспектов данной методики, ЛиНЗТ только начинает развиваться. Несмотря на первое упоминание в 1941 г. о возможности использования изотопа литий-6 для нейтронозахватной терапии [7], за более чем 80 лет проведены единичные несистематизированные исследования. В 1956 г. опубликована работа о потенциальном применении лития хлорида для НЗТ у пациентов с опухолями головного мозга [8]; в *in vitro* исследовании 1979 г. продемонстрировано поглоще-

ние лития клетками крысиной глиомы С6 [9]. В 1982 г. R.P. Saneto и J.R. Perez-Polo установили, что клетки глиомы человека U-251-MG накапливают в 4,5 раза больше лития, чем клетки нейробластомы человека SK-N-SH-SY5Y [10]. В 2010 г. к идее использования лития вернулся австралийский ученый L.M. Rendina в своей обзорной статье «Сулит ли применение солей лития новую эру в нейтрон-захватной терапии?» [7], однако реакции научного сообщества не последовало.

Процент обогащения природной смеси лития изотопом ^6Li , имеющим большое сечение погло-

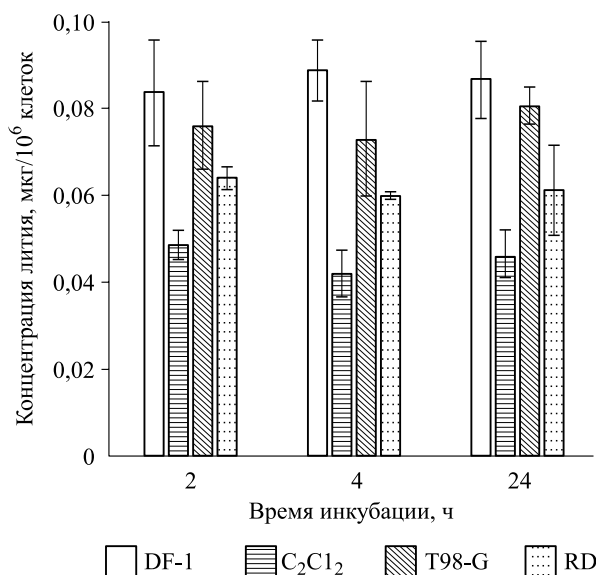


Рис. 2. Накопление лития нормальными и опухолевыми клетками при инкубации с LiCl в течение 2, 4 и 24 ч

Fig. 2. Lithium accumulation by normal and tumor cells after incubation with LiCl for 2, 4, and 24 hours

печения нейтрона и подходящим для нейтронозахватной реакции, составляет 7,59 %. Несмотря на длительное использование лития в психиатрии [11], которое продолжается по сей день [12], доступ к препаратам, обогащенным литием-6, был ограничен из-за военной и стратегической важности последнего [6]. Ранее мы исследовали накопление лития после введения Li_2CO_3 мышам с перевитой меланомой кожи B16 и получили достаточный уровень Li в опухоли [13], при этом в используемых дозировках Li_2CO_3 не проявлял нефротоксичности [5, 13].

Исходя из публикаций, не ясно, какой процент обогащения солей лития изотопом литий-6 применялся в описанных ранее экспериментах [8–10]. В настоящем исследовании представлены первые результаты, полученные *in vitro* с использованием LiCl, обогащенного изотопом ^6Li на более чем 90 %.

Большое количество данных по накоплению бора клетками при введении препаратов доставки получено для борфенилаланина и боркаптата. Изучали поглощение борфенилаланина в концентрации 2,5 мг/мл клетками глиобластомы человека U87 и мыши GL261: концентрация увеличивалась быстро в первые 3 ч и составила 0,8 мкг/10⁶ клеток, затем достигала плато за период наблюдения до 7 ч, что указывает на насыщение борфенилаланином. Через час после удаления

среды с борфенилаланином и замене на новую выявили резкое снижение концентрации бора в клетках обеих линий, до 0,1–0,2 мкг/10⁶ клеток [14]. Для клеток меланомы мыши B16 тренд накопления немного отличался: концентрация бора увеличивалась в течение 60 мин инкубации с борфенилаланином до 0,4 мкг/10⁶ клеток, затем выходила на плато в период 60–150 мин [15]. При более длительной инкубации клеток меланомы A375, MEL-J и M8 с борфенилаланином обнаружено, что максимального значения внутриклеточная концентрация бора достигает через 4 ч, с незначительным слабым увеличением через 24 ч [16].

Для повышения накопления бора опухолевыми клетками разрабатываются более селективные системы доставки, осуществляется функционализация таргетными молекулами [17]. Максимальная концентрация бора обнаружена при инкубации клеток крысиной глиомы F98 с борфенилаланином в течение 24 ч (0,327 мкг/10⁶ клеток), наименьшая – при инкубации с боркаптатом (0,086 мкг/10⁶ клеток). Исследователи разработали новое производное боркаптата, конъюгированное с синтетической аминокислотой ACBC, которое позволило увеличить накопление до 0,197 мкг/10⁶ клеток [18]. А. Doi et al. на клетках U87 провели сравнительный анализ свободного боркаптата, заключенного в ПЭГилированные липосомы, и липосом со встроенным в них ПЭГ, конъюгированным с трансферрином, содержащим боркаптит, и выяснили, что последняя форма способствовала увеличению накопления бора клетками (с 0,08 до 1 мкг/10⁶ клеток) и времени его удержания (с 1 до 12 ч) [19]. Поглощение клетками U87 липосом, содержащих боркаптит, увеличивалось с 3 ч (для немодифицированных липосом) до 16 ч, а интернализированная флуоресценция была более выражена в областях, окружающих ядро [20]. Г.М. Прошкиной и соавторами также использовались липосомы, загруженные борфенилаланином и конъюгированные с DARPIn для связывания с HER2, для повышения накопления опухолевыми клетками, имеющими данный рецептор на своей поверхности [21]. Еще одной популярной системой доставки бора являются наночастицы [22]. Оценивали эффективность наночастиц карбида бора, функционализированных антителами к рецепторам, сверхэкспрессируемым опухолевыми клетками, такими как LDLR и EGFR. Метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой выявил наиболее эффективную доставку бора к клеткам SCC-25, характеризующимся наибольшей экспрессией рецепторов-мишеней по сравнению с другими линиями в этом исследовании, концен-

трация составила $9,58 \pm 2,6$ мг/л бора на 10^6 клеток [23].

По данным расчетов, в опухоли необходимо накопить литий-6 в концентрации 18–36 мкг/г [4], продуктами ЛиНЗ реакции являются α -частица и тритий, длина пробега которых в ткани составляет 11 и 60 мкм соответственно. Обе частицы обладают высокой линейной передачей энергии. Авторы предполагают, что ионизирующая способность ЛиНЗТ будет больше, чем БНЗТ, поскольку длина пробега α -частицы и иона лития составляют 8 и 4 мкм соответственно, что может быть недостаточно для ионизации более крупных клеток, таких как астроциты, обладающие диаметром около 60 мкм [4].

Заключение

Применение лития хлорида, обогащенного изотопом литий-6, *in vitro* в дозировках до 12 мМ, необходимых для успешной ЛиНЗТ, при совместном культивировании до 24 ч не приводит к снижению выживаемости клеток. Полученные нами результаты по накоплению лития сопоставимы с таковыми для бора при инкубации с боркапнатом, который использовали в ряде клинических испытаний. Лития хлорид, используемый в нашем исследовании, не является селективным агентом доставки, разработка адресных агентов доставки лития обеспечит увеличение его накопления клетками и повысит эффективность ЛиНЗТ.

Список литературы / References

1. International agency for research on cancer. global cancer observatory. Lyon: IARC, 2023. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Таскаев С.Ю. Ускорительный источник нейтронов VITA. М.: Физмалит, 2024. 248 с.
3. Taskaev S.Yu. VITA accelerator-based neutron source. Moscow: Fizmalit, 2024. 248 p. [In Russian].
4. International Atomic Energy Agency. Advancing in boron neutron capture therapy. Vienna: IAEA, 2023. 416 p.
5. Morris A.A., Lv J., Lu Y. Advancing lithium neutron capture therapy: ^6Li -loaded nanoparticles and laser-driven neutron sources. *Appl. Phys. Lett.* 2024;124(4):043701. doi: 10.1063/5.0185189
6. Taskaeva I., Kasatova A., Surodin D., Bgatova N., Taskaev S. Study of Lithium biodistribution and nephrotoxicity in skin melanoma mice model: The first step towards implementing lithium neutron capture therapy. *Life (Basel)*. 2023;13(2):518. doi: 10.3390/life13020518
7. Sauerwein W.A.G., Wittig A., Moss R.L., Nakagawa Y., Ono K. Neutron capture therapy: principles

and applications. Second edition. Switzerland: Springer Cham, 2025. 806 p.

8. Rendina L.M. Can lithium salts herald a new era for neutron capture therapy? *J. Med. Chem.* 2010;53(23):8224–8227. doi: 10.1021/jm100836m
9. Luessenhop A.J., Sweet W.H., Robinson J. Possible use of the neutron capturing isotope lithium in the radiation therapy of brain tumors. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1956;76(2):376–392.
10. Gorkin R.A., Richelson E. Lithium ion accumulation by cultured glioma cells. *Brain Res.* 1979;171(2):365–368. doi: 10.1016/0006-8993(79)90344-5
11. Saneto R.P., Perez-Polo J.R. Differences in the accumulation of lithium in human neuroblastoma and glioma cells in tissue culture. *J. Neuro. Res.* 1982;7(4):413–418.
12. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord.* 2009;11(Suppl 2):4–9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x
13. Vita G., Nöhles V.B., Ostuzzi G., Barbui C., Tedeschi F., Heuer F.H., Keller A., DelBello M.P., Welge J.A., Blom T.J., Kowatch R.A., Correll C.U. Systematic review and network meta-analysis: Efficacy and safety of antipsychotics vs antiepileptics or lithium for acute mania in children and adolescents. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2025;64(2):143–157. doi: 10.1016/j.jaac.2024.07.920
14. Таскаева Ю.С., Касатова А.И., Шатрук А.Ю., Таскаев С.Ю., Бгатова Н.П. Оценка экспрессии белков-маркеров острого повреждения почек Kim1 и NGAL после введения высоких доз лития карбоната у мышей с имплантированной меланомой кожи B16. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2023;176(11):579–584. doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-11-579-584
15. Taskaeva Yu.S., Kasatova A.I., Shatruck A.Yu., Taskaev S.Yu., Bgatova N.P. Evaluation of expression of acute kidney injury marker proteins Kim1 and NGAL after administration of high doses of lithium carbonate in mice with implanted B16 skin melanoma. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;176(5):567–571. doi: 10.1007/s10517-024-06068-1
16. Zhang S., Wei Y., Gu W., Li S., Liu T., Shuai L., Tang Y., Jiang Y., Zhou X., Wei Y., Wang G., Gu L., Li Y., Tang F., Zuo D. Uptakes of boronophenylalanine in the in vitro and in situ glioblastoma and the potential efficacy of boron neutron capture therapy. *IBRO Neurosci. Rep.* 2025;19:192–197. doi: 10.1016/j.ibneur.2025.06.014
17. Lai Z.Y., Li D.Y., Huang C.Y., Tung K.C., Yang C.C., Liu H.M., Chou F.I., Chuang Y.J. Valproic acid enhances radiosensitization via DNA double-strand breaks for boronophenylalanine-mediated neutron capture therapy in melanoma cells. *Anticancer Res.* 2022;42(7):3413–3426. doi: 10.21873/anticancer.15828

16. Carpano M., Perona M., Rodriguez C., Nievas S., Olivera M., Santa Cruz G.A., Brandizzi D., Cabrini R., Pisarev M., Juvenal G.J., Dagrosa M.A. Experimental studies of boronophenylalanine ((10)BPA) biodistribution for the individual application of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma treatment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015;93(2):344–352. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.039
17. Beck-Sickinger A.G., Becker D.P., Chepurina O., Das B., Flieger S., Hey-Hawkins E., Hosmane N.S., Jalisatgi S.S., Nakamura H., Patil R., Vicente M.G.H., Viñas C. New boron delivery agents. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2023;38(3):160–172. doi: 10.1089/cbr.2022.0060
18. Futamura G., Kawabata S., Nonoguchi N., Hiramatsu R., Toho T., Tanaka H., Masunaga S.I., Hattori Y., Kirihata M., Ono K., Kuroiwa T., Miyatake S.I. Evaluation of a novel sodium borocaptate-containing unnatural amino acid as a boron delivery agent for neutron capture therapy of the F98 rat glioma. *Radiat. Oncol.* 2017;12(1):26. doi: 10.1186/s13014-017-0765-4
19. Doi A., Kawabata S., Iida K., Yokoyama K., Kajimoto Y., Kuroiwa T., Shirakawa T., Kirihata M., Kasaoka S., Maruyama K., Kumada H., Sakurai Y., Masunaga S., Ono K., Miyatake S. Tumor-specific targeting of sodium borocaptate (BSH) to malignant glioma by transferrin-PEG liposomes: a modality for boron neutron capture therapy. *J. Neurooncol.* 2008;87(3):287–294. doi: 10.1007/s11060-008-9522-8
20. Kang W., Svirskis D., Sarojini V., McGregor A.L., Bevitt J., Wu Z. Cyclic-RGDyC functionalized liposomes for dual-targeting of tumor vasculature and cancer cells in glioblastoma: An in vitro boron neutron capture therapy study. *Oncotarget.* 2017;8(22):36614–36627. doi: 10.18632/oncotarget.16625
21. Proshkina G.M., Shramova E.I., Mirkasymov A.B., Zavestovskaya I.N., Deyev S.M. Targeted nanoliposomes for the delivery of boronophenylalanine into HER2-positive cells. *Acta Naturae.* 2025;17(3):88–93. doi: 10.32607/actanaturae.27722
22. Wan J., Lv L., Chang Y., Li J., Xing G., Chen K. Boron nanodrugs for boron neutron capture therapy. *Appl. Radiat. Isot.* 2025;225:112044. doi: 10.1016/j.apradiso.2025.112044
23. Rudawska A., Szermer-Olearnik B., Szczygieł A., Mierzejewska J., Węgierek-Ciura K., Żeliszewska P., Koziń D., Chaszczewska-Markowska M., Adamczyk Z., Rusiniak P., Wątor K., Rapak A., Pędzich Z., Pajtasz-Piasecka E. Functionalized boron carbide nanoparticles as active boron delivery agents dedicated to boron neutron capture therapy. *Int. J. Nanomedicine.* 2025;20:6637–6657. doi: 10.2147/IJN.S516534

Сведения об авторах:

Касатова Анна Исмагиловна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6641-9344, e-mail: A.I.Kasatova@inp.nsk.su

Таскаева Юлия Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru

Диб Рахаф, e-mail: rahafdeeb@yandex.ru

Кузьмина Ксения Сергеевна, ORCID: 0009-0003-0012-4812, e-mail: kuzminaksenya0102@mail.ru

Таскаев Сергей Юрьевич, д.ф.-м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5313-2563, e-mail: S.Yu.Taskaev@inp.nsk.su

Бгатова Наталия Петровна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: nataliya.bgatova@yandex.ru

Information about the authors:

Anna I. Kasatova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6641-9344, e-mail: A.I.Kasatova@inp.nsk.su

Iuliia S. Taskaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru

Rahaf Deeb, e-mail: rahafdeeb@yandex.ru

Ksenya S. Kuzmina, ORCID: 0009-0003-0012-4812, e-mail: kuzminaksenya0102@mail.ru

Sergey Yu. Taskaev, doctor of physical and mathematical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5313-2563, e-mail: S.Yu.Taskaev@inp.nsk.su

Nataliya P. Bgatova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: nataliya.bgatova@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.11.2025

После доработки 12.12.2025

Принята к публикации 25.08.2026

Received 10.11.2025

Revision received 12.12.2025

Accepted 25.08.2026

Сравнительная оценка цитотоксичности модуляторов Nrf2-зависимого сигнального пути: роль горметического защитного эффекта при моделировании болезни Паркинсона *in vitro*

А.В. Чечушков¹, А.Е. Серых¹, М.В. Храпова¹, Е.С. Петрова¹, П.М. Кожин¹,
Н.В. Кандалинцева², Е.Б. Меньщикова¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28

Резюме

В контексте нейродегенеративных заболеваний, одной из наиболее животрепещущих проблем современной медицины, особого внимания заслуживает нейрогормезис, посредством которого мозг реагирует на субтоксические стрессоры. Цель настоящего исследования заключалась в выявлении концентрационной зависимости влияния индукторов и ингибиторов системы Keap1/Nrf2/ARE на пролиферативную активность клеток SH-SY5Y в условиях моделирования паркинсоноподобного состояния нейротоксином MPP⁺. **Материал и методы.** Клетки нейробластомы человека SH-SY5Y культивировали по стандартной методике, для проведения экспериментов высевали 96-луночные культуральные планшеты в количестве 10⁴ клеток на лунку, через 24 ч в соответствующие лунки вносили индукторы системы Keap1/Nrf2/ARE (сульфорафан, оригинальные монофенолы 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (ТС-13) и 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилселеносульфат натрия (СеС-13)) либо ингибитор (брусатол). Для моделирования паркинсоноподобного состояния через 24 ч в культуру добавляли серийные разведения нейротоксина MPP⁺ и инкубировали в течение 16 ч. Влияние соединений на пролиферацию определяли спустя 72 ч с помощью ресазуринового теста. **Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют об уникальности ТС-13, сочетающего высокую нейропротекторную активность при моделировании болезни Паркинсона *in vitro* с исключительной безопасностью. Аналог ТС-13, в *пара*-пропильном заместителе которого атом двухвалентной серы заменен на селен (СеС-13), несколько более эффективен в качестве защитного агента, однако его значительно более высокая собственная цитотоксичность сужает применимость. В отличие от них, сульфорафан, классический активатор Nrf2, не проявил защитного эффекта, что, вероятно, связано с тем, что его оптимальная защитная концентрация практически совпадает с порогом собственной цитотоксичности, и в эксперименте он действовал на грани токсичности. Наконец, ингибитор Nrf2 брусатол, который усиливает деградацию этого фактора транскрипции, не только не защищал клетки, но и в более высоких концентрациях потенцировал токсичность MPP⁺. В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что нейропротекторное действие соединений ТС-13 и СеС-13 в модели MPP⁺-индуцированной токсичности опосредовано активацией системы Keap1/Nrf2/ARE, кривая дозовой зависимости носит колоколообразный (горметический) характер.

Ключевые слова: система Keap1/Nrf2/ARE, пролиферация, гормезис, нейродегенеративные заболевания, клетки SH-SY5Y.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы». Авторы благодарят Анастасию Сергеевну Колесникову за помощь в оформлении иллюстраций.

Автор для переписки. Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen7383@mail.ru

Для цитирования. Чечушков А.В., Серых А.Е., Храпова М.В., Петрова Е.С., Кожин П.М., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Сравнительная оценка цитотоксичности модуляторов Nrf2-зависимого сигнального пути: роль горметического защитного эффекта при моделировании болезни Паркинсона *in vitro*. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):112–122. doi: 10.18699/SSMJ20260512

Comparative assessment of the cytotoxicity of Nrf2-dependent signaling pathway modulators: the role of hormetic protective effect in Parkinson's disease modeling *in vitro*

A.V. Chechushkov¹, A.E. Serykh¹, M.V. Khrapova¹, E.S. Petrova¹, P.M. Kozhin¹,
N.V. Kandalintseva², E.B. Menshchikova¹

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Pedagogical University
630126, Novosibirsk, Vilyuyskaya st., 28

Abstract

In the context of neurodegenerative diseases, one of the most pressing problems of modern medicine, neurohormesis – the mechanism by which the brain responds to low-intensity subtoxic stressors – deserves special attention. The aim of this study was to determine the concentration-dependent effects of inducers and inhibitors of the Keap1/Nrf2/ARE system on the proliferative activity of SH-SY5Y cells under conditions of a parkinsonism-like state induced by the neurotoxin MPP⁺. **Material and methods.** Human SH-SY5Y neuroblastoma cells were cultured according to standard procedures. For experiments, cells were seeded into 96-well culture plates at a density of 10⁴ cells per well. After 24 h, inducers of the Keap1/Nrf2/ARE system (sulforaphane, original monophenols sodium 3-(3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)propyl thiosulfate (TS-13) and sodium 3-(3'-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl)propyl selenosulfate (SeS-13)) or an inhibitor (brusatol) were added to the corresponding wells. To model the parkinsonism-like state, 24 h later serial dilutions of the neurotoxin MPP⁺ were added to the culture and incubated for 16 h. The effect of the compounds on proliferation was determined after 72 h using a resazurin assay. **Results and discussion.** The obtained results demonstrate the uniqueness of TS-13, which combines high neuroprotective activity in an *in vitro* model of Parkinson's disease with an exceptional safety profile. The analogue of TS-13 in which the divalent sulfur atom in the *para*-propyl substituent is replaced by selenium (SeS-13) is somewhat more effective as a protective agent; however, its significantly higher intrinsic cytotoxicity limits its applicability. In contrast, sulforaphane, a classical Nrf2 activator, did not show a protective effect, which is likely due to the fact that its optimal protective concentration nearly coincides with the threshold of its own cytotoxicity, and in the experiment it acted at the edge of toxicity. Finally, the Nrf2 inhibitor brusatol, which enhances the degradation of this transcription factor, not only failed to protect the cells but, at higher concentrations, potentiated MPP⁺ toxicity. Taken together, these data indicate that the neuroprotective action of TS-13 and SeS-13 in the MPP⁺-induced toxicity model is mediated by activation of the Keap1/Nrf2/ARE system, and the dose-response curve exhibits a bell-shaped (hormetic) character.

Key words: Keap1/Nrf2/ARE system, proliferation, hormesis, neurodegenerative diseases, SH-SY5Y cells.

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

Acknowledgments. The work was carried out using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems». The authors thank Anastasia Kolesnikova for her assistance in figure designing.

Correspondence author. Menshchikova E.B., e-mail: lemen7383@mail.ru

Citation. Chechushkov A.V., Serykh A.E., Khrapova M.V., Petrova E.S., Kozhin P.M., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Comparative assessment of the cytotoxicity of Nrf2-dependent signaling pathway modulators: the role of hormetic protective effect in Parkinson's disease modeling *in vitro*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):112–122. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260512

Введение

Гормезис, в наиболее общем смысле характеризующийся двухфазной зависимостью эффекта от дозы, представляет собой эволюционно консервативную стратегию, которая определяет пределы пластичности и величину стимулирующих реакций в конститутивных/ростовых (анаболических) и адаптивных (катаболических) процессах

[1, 2]. Особого внимания в контексте нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), одной из наиболее животрепещущих проблем современной медицины, заслуживает нейрогормезис, посредством которого мозг реагирует на субтоксические стрессоры [3]. Рассмотрение данной концепции в терапевтических целях перспективно и целесообразно, особенно в свете ограниченной эф-

эффективности традиционных фармакологических вмешательств, которые зачастую предполагают действие на одну мишень, обладают недостаточной биодоступностью для нейронов и направлены на уже сформировавшуюся патологию [4]. К наиболее значимым направлениям следует отнести использование биологически активных соединений, способных оказывать нейропротективное горметическое действие (в том числе через активацию сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE), в целях профилактики НДЗ [3, 5].

В многочисленных исследованиях последних лет обсуждается непреложный факт возрастного снижения активности пути Nrf2, его связь с увеличением риска развития НДЗ и возможные профилактические и терапевтические подходы в данном контексте [6–9]. При этом необходимо учитывать двойственность и неоднозначность механизмов действия, присущую редокс-зависимым процессам, которая может привести к неожиданным и нежелательным последствиям при прямолинейных попытках направленной индукции сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE; ее гиперактивация или конститутивная активация может способствовать развитию ряда заболеваний, включая НДЗ [10]. Так, недавно идентифицированная популяция дофаминергических нейронов SOX6_AGTR1, расположенная в вентральной части черной субстанции головного мозга, представляет собой подтип нейрональных клеток, наиболее уязвимых и массово гибнущих при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви [11]; выполненный нами анализ представленных авторами данных секвенирования единичных клеток свидетельствует о гиперактивации в клетках SOX6_AGTR1 пути Nrf2 при данных НДЗ. Объяснений этого феномена может быть несколько, от наименее вероятной негативной роли индукции системы Keap1/Nrf2/ARE в патогенезе НДЗ до безуспешных компенсаторных попыток организма противостоять окислительному стрессу.

Например, прекондиционирование изофлураном нейрональных клеток гиппокампа мыши Н-22 защищает их от токсического действия β -амилоида, последовательно вызывая преходящее усиление генерации активных форм кислорода и индукцию Nrf2-зависимых процессов [12]; авторы связывают нейропротективный эффект изофлурана с гормезисоподобной редокс-сигнализацией. В различных моделях болезней Паркинсона и Альцгеймера (*in vitro* на клетках SH-SY5Y, BV2, *in vivo* на нематодах *Caenorhabditis elegans*, мышах, крысах) продемонстрирована эффективность природных и синтетических индукторов Nrf2-зависимого пути (эмодин, сульфорафан, гиперозид, гидрокситирозол, нарингин,

этиловый эфир феруловой кислоты, ресвератрол, эпигаллокатехин-3-галлат, лютеолин, гибриды куркумина и диэтилфумарата [1, 13–17]), зависимость эффекта от фазы носила J- или U-образный характер.

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении концентрационной зависимости влияния индукторов и ингибиторов системы Keap1/Nrf2/ARE на пролиферативную активность клеток SH-SY5Y в условиях моделирования паркинсоноподобного состояния нейротоксином MPP⁺.

Материал и методы

В качестве индукторов системы Keap1/Nrf2/ARE использовали сульфорафан (1-изотиоцианат-4-метилсульфинилбутан, C₆H₁₁NOS₂) (Santa Cruz Biotechnology, США) и оригинальные синтетические монофенолы 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфат натрия (C₁₃H₁₉O₄S₂Na, TC-13), 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилселеносульфат натрия (C₁₃H₁₉O₄SeSNa, CeC-13), в качестве ингибитора – брусатол (сложный тритерпеноидный лактон из симмаролобона, C₂₆H₃₂O₁₁) (Santa Cruz Biotechnology). TC-13 и CeC-13 синтезировали из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола по последовательности превращений, описанной ранее [18], строение соединений подтверждали данными элементного анализа, ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии.

Работа выполнена на клетках нейробластомы человека SH-SY5Y, полученных из коллекции НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Клетки культивировали по стандартной методике в атмосфере 5 % CO₂, при 37 °C (Sanyo, Япония) в среде DMEM/F-12 с добавлением среды Opti-MEM I («Диаэм») в соотношении 1:1, содержащей 10 % телячьей эмбриональной сыворотки и 2 мМ глутамин. Для проведения экспериментов клетки высевали в 96-луночные культуральные планшеты в количестве 10⁵ клеток на лунку, через 24 ч в соответствующие лунки вносили TC-13, CeC-13, сульфорафан в концентрациях от 0 до 80 мкМ и брусатол в концентрациях от 0 до 0,625 мкМ. Для моделирования паркинсоноподобного состояния через 24 ч в культуру добавляли серийные разведения нейротоксина MPP⁺ (Abcam, США) (конечные концентрации от 0 до 1600 мкМ) и инкубировали в течение 16 ч. Влияние соединений на пролиферацию определяли спустя 72 ч с помощью ресазуринового теста, основанного на восстановлении ресазурина активными жизнеспособными клетками (λ_{ex} = 560 нм, λ_{em} = 590 нм). Каждая концентрация была протестирована в трех повторностях.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 14. Результаты исследования влияния тестируемых соединений на пролиферацию представлены в виде доли жизнеспособных клеток (%), с помощью критерия Шапиро – Уилка установлена нормальность их распределения, переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Для определения параметров цитотоксичности (IC_{10} , IC_{50} , показатель крутизны Hill slope) использовали 4-параметрическую логистическую модель (4PL) вида:

$$Y = Bottom + \frac{Top - Bottom}{1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{HillSlope}},$$

где Y – жизнеспособность, %; X – концентрация соединения, мкМ; Top и Bottom – верхний и нижний асимптотические пределы кривой соответственно. Аппроксимацию проводили методом нелинейной регрессии с использованием функции `curve_fit` (Python, `scipy.optimize`). Для каждой кривой рассчитывали IC_{10} (концентрация, снижающая жизнеспособность на 10 % относительно контроля), IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) и Hill slope.

Доверительные интервалы (95 % ДИ) получали методом бутстрапа с 1000 итераций. На каждой итерации производили ресемплирование исходных повторностей ($n = 3$ для каждой концентрационной точки) с возвращением, после чего повторно выполняли аппроксимацию 4PL-моделью. Границы 95 % ДИ определяли как 2,5-й и 97,5-й процентиля полученных бутстрап-распределений. Для оценки межгрупповых различий

использовали одно- и двухфакторный дисперсионный анализ с последующими апостериорными сравнениями с помощью критерия Даннета, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, ТС-13 практически не влияет на жизнеспособность клеток SH-SY5Y. Брусатол закономерно оказывает выраженный цитотоксический эффект, начало которого (IC_{10}) достигается при концентрациях, на 2–3 порядка меньше, чем для остальных веществ. Максимальный показатель крутизны (Hill slope) выявлен для СеС-13 и сульфорафана, что указывает на выраженную кооперативность их токсического действия (наличие порогового механизма или вовлечение специфических мишеней в реализацию цитотоксического эффекта). Это отличает их от MPP⁺, для которого наблюдался значительно более пологий профиль (отношение $IC_{50}/IC_{10} = 35,6$, Hill slope не превышает 1,2), характерный для неспецифического накопления токсических повреждений и соответствующий классической модели с простым механизмом, что согласуется с его действием как ингибитора митохондриального комплекса I без кооперативных эффектов [19].

При кажущейся парадоксальности эффекта сульфорафана анализ литературы показывает, что он действительно обладает токсическим действием, которое реализуется через несколько взаимосвязанных путей, в том числе через усиление генерации активных форм кислорода и, соответственно, активацию транскрипционного фактора

Таблица 1. Параметры цитотоксичности MPP⁺ и тестируемых соединений, мкМ

Table 1. Cytotoxicity parameters of MPP⁺ and test compounds, μM

Соединение	IC_{10} , мкМ (95 % ДИ)	IC_{50} , мкМ (95 % ДИ)	IC_{50}/IC_{10}	Hill slope (95 % ДИ)
MPP ⁺	16,8 (11,2–24,1)	604,0 (512,0–712,0)	35,95	1,18 (0,92–1,49)
ТС-13	0,3 М	> 1 М	–	–
СеС-13	86,4 (56,0–128,0)	676,0 (540,0–840,0)	7,82	1,98 (1,48–2,55)
Сульфорафан	13,0 (9,3–17,6)	147,0 (123,0–173,0)	11,31	1,87 (1,46–2,34)
Брусатол	0,048 (0,032–0,069)	0,394 (0,311–0,490)	8,21	1,45 (1,12–1,86)

Примечание. Для соединения ТС-13 в диапазоне 0–160 мкМ не наблюдалось уменьшения жизнеспособности ниже 90 %, поэтому его IC_{10} и IC_{50} принимали равными >300 мМ и >1 М соответственно на основании дополнительных экспериментов с более высокими концентрациями.

Nrf2: в здоровых клетках низкие дозы сульфорафана активируют Nrf2, повышая защиту, в то время как в опухолевых хроническая активация этого пути может нарушать редокс-гомеостаз, делая клетки более уязвимыми к окислительному стрессу и индуцируя их гибель [20]. Так, если IC_{50} соединения для разных линий раковых клеток составляет от 6 до 14 мкМ, то для нормальных фибробластов – 65 мкМ [21]. При этом показан горметический характер действия сульфорафана, который в низких концентрациях (5 мкг/мл) защищал клетки SH-SY5Y от повреждающего действия электромагнитного излучения, а в высоких (10–25 мкг/мл) потенцировал уменьшение их жизнеспособности [22].

Характер концентрационной зависимости цитотоксичности соединений существенно различался. Так, ТС-13 в относительно низких концентрациях (до 40 мкМ) оказывал значимый защитный эффект при дозе MPP^+ от 100 до 800 мкМ, зависимость носила колоколообразный характер (рис. 1, а). Для каждого уровня MPP^+ с выраженной защитой проведена аппроксимация моделью:

$$Y = Y_{tox} + A \cdot \exp\left(\frac{(\lg X - \lg X_{opt})^2}{2\sigma^2}\right),$$

где Y_{tox} – жизнеспособность клеток SH-SY5Y при соответствующей концентрации MPP^+ без ТС-13, %; A – максимальная амплитуда защиты относительно Y_{tox} , %; X_{opt} – оптимальная концентрация ТС-13 (в которой соединение оказывает максимальный защитный эффект, MaxProt), мкМ; σ – ширина «окна» защитного действия. Рассчитан интегральный показатель общей протективной активности соединения (табл. 2). Максимальная защита наблюдалась при 10–20 мкМ и варьировала в зависимости от концентрации MPP^+ , достигая 14,5 % при 400 мкМ MPP^+ (рис. 2). При наиболее тяжелом повреждении (1600 мкМ MPP^+) защитный эффект ТС-13 нивелировался, а при концентрациях соединения 1 и 80 мкМ наблюдалось статистически значимое потенцирование токсичности. Обнаруженную концентрационную зависимость подтверждают данные двухфакторного дисперсионного анализа: для фактора « MPP^+ » $F = 204,56$, $p = 2,34 \cdot 10^{-24}$, для фактора «ТС-13» $F = 5,55$, $p = 0,00010$ при значимом взаимодействии факторов ($F = 2,35$, $p = 0,00015$).

Расчет полумаксимальной эффективной концентрации MPP^+ (EC_{50}) в отсутствие ТС-13 и в его присутствии в оптимальных защитных концентрациях (10 и 20 мкМ) и использование модели 4PL показали, что соответствующие значения составили 347 (95 % ДИ 298–404), 518 (95 % ДИ 439–612) (сдвиг вправо на 171 мкМ, $F = 8,24$, $p = 0,007$, коэффициент защиты 1,49 (95 % ДИ 1,21–

1,84), $p < 0,001$) и 488 (95 % ДИ 411–579) мкМ (сдвиг вправо на 141 мкМ, $F = 6,91$, $p = 0,012$, коэффициент защиты 1,41 (95 % ДИ 1,13–1,76), $p = 0,002$).

Схожим действием обладал СеС-13 (рис. 1, б; рис. 2), для которого эффект гормезиса присутствует в диапазоне MPP^+ 25–400 мкМ. Двухфакторный дисперсионный анализ выявил значимое влияние как концентрации MPP^+ ($F = 218,3$, $p = 1,2 \times 10^{-24}$), так и концентрации СеС-13 ($F = 22,9$, $p = 2,3 \times 10^{-10}$) на жизнеспособность клеток SH-SY5Y, а также их взаимодействие ($F = 4,74$, $p = 3,1 \times 10^{-9}$), что указывает на модуляцию токсического эффекта MPP^+ соединением СеС-13. СеС-13 имеет более высокую максимальную защиту, чем ТС-13 (19,5 и 14,5 % соответственно, см. табл. 2), но гораздо меньшую ширину терапевтического окна (токсичен уже при 40 мкМ, тогда как ТС-13 безопасен до 300 000 мкМ). Это подтверждает и расчет полумаксимальной эффективной концентрации MPP^+ с использованием 4PL-модели. Так, в отсутствие СеС-13 EC_{50} нейротоксина составляет 392 (348–442) мкМ, добавление 10 мкМ СеС-13 увеличивает EC_{50} до 501 мкМ (95 % ДИ 439–574) (сдвиг на +109 мкМ, $F = 7,92$, $p = 0,008$), а 20 мкМ СеС-13 – до 538 (95 % ДИ 463–625) мкМ (сдвиг на +146 мкМ, $F = 9,15$, $p = 0,002$). Коэффициент защиты для 10 и 20 мкМ СеС-13 составил 1,28 (95 % ДИ 1,10–1,49, $p < 0,001$) и 1,37 (95 % ДИ 1,16–1,63, $p < 0,001$) соответственно. В целом полученные данные свидетельствуют в пользу наличия защитного (горметического) эффекта СеС-13, по выраженности в целом несколько уступающего таковому для ТС-13. При этом поскольку в интактных клетках, инкубированных в отсутствие нейротоксина, позитивный эффект отсутствовал, и оба соединения лишь уменьшали вызванное им нарушение пролиферации, можно предположить два механизма: индукция протективных систем, в том числе Nrf2-зависимой, либо избыточная компенсация при восстановлении от повреждения внутриклеточными ресурсами [23].

Сульфорафан не только не защищал клетки SH-SY5Y от индуцированной MPP^+ гибели, но даже, как правило, усиливал ее (рис. 1, в; рис. 2), лишь в концентрации 1 мкМ оказывая слабо выраженное протективное действие при инкубировании с 100–400 мкМ нейротоксина. Двухфакторный дисперсионный анализ выявил значимое взаимодействие факторов ($F = 4,41$, $p = 2,7 \times 10^{-8}$), которое выражается в усилении токсичности, а расчет EC_{50} MPP^+ показал снижение показателя в присутствии 10 и 20 мкМ сульфорафана с 378 (95 % ДИ 332–428) до 291 (95 % ДИ 248–342) и 245 (95 % ДИ 198–303) мкМ соответственно,

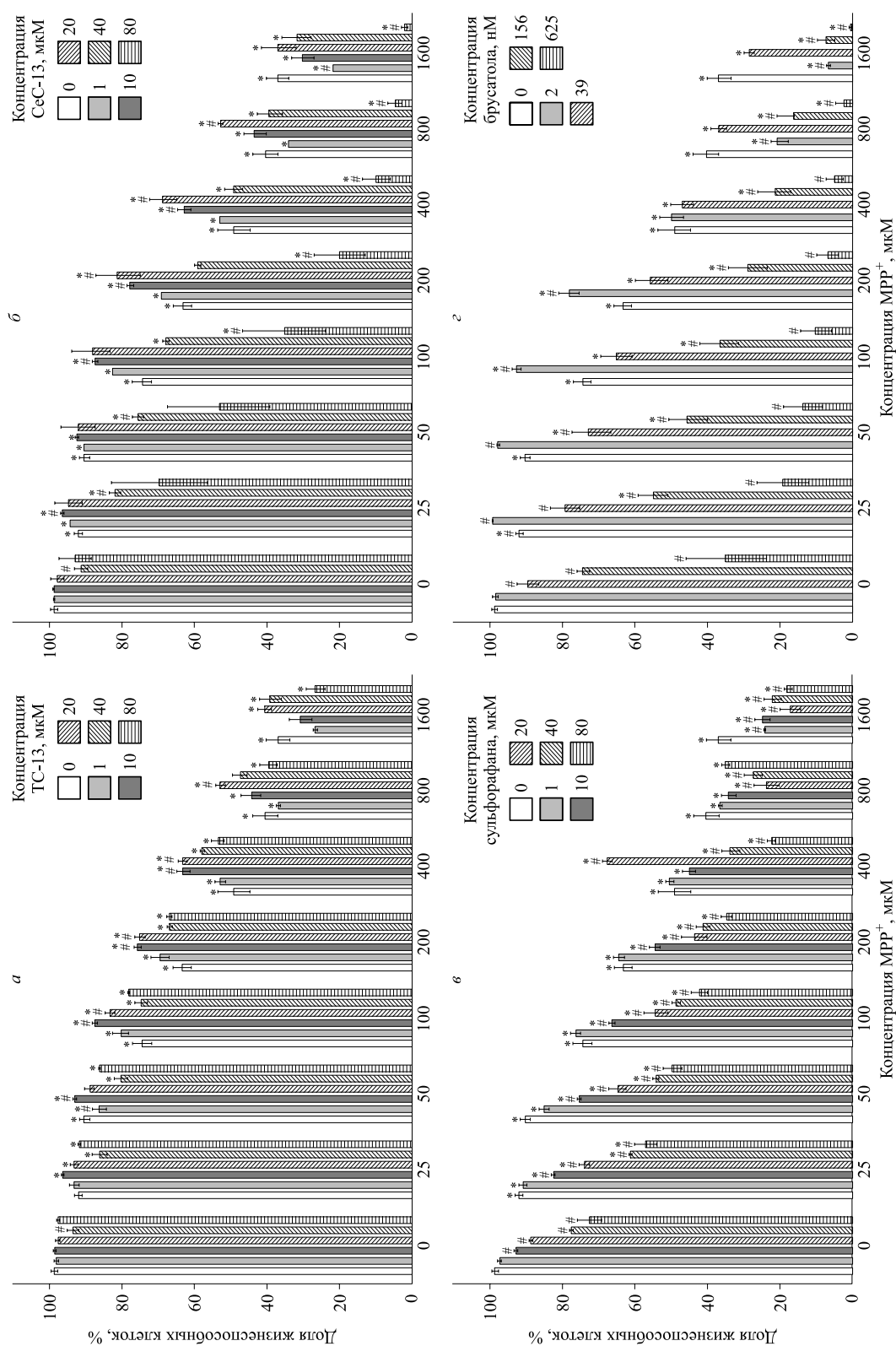


Рис. 1. Изменение жизнеспособности клеток SH-SY5Y под действием индукторов и ингибиторов системы Keap1/Nrf2/ARE: TC-13 (а), SeC-13 (б), сульфорафана (в), брусатол (г). Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – клетки, не обработанные MPP⁺ (0 мкМ), при той же концентрации тестируемого вещества, # – клетки, не обработанные тестируемым веществом, при той же концентрации MPP⁺ (0 мкМ). **Fig. 1.** Changes in the viability of SH-SY5Y cells under the influence of inducers and inhibitors of the Keap1/Nrf2/ARE system: TC-13 (a), SeC-13 (б), sulforaphane (в), brusatol (г). Statistically significant ($p < 0.05$) differences from the values of the corresponding parameters are indicated: * – cells not treated with MPP⁺ (0 μM), at the same concentration of the test substance, # – cells not treated with the test substance, at the same concentration of MPP⁺

Таблица 2. Параметры модулирующего эффекта TC-13 и CeC-13

Table 2. Parameters of the modulating effect of TS-13 and SeS-13

Концентрация MPP ⁺ , мкМ	TC-13					CeC-13				
	X_{opt} , мкМ (95 % ДИ)	MaxProt, % (95 % ДИ)	σ	AUC_{prot} , %·log мкМ	R^2	X_{opt} , мкМ (95 % ДИ)	MaxProt, % (95 % ДИ)	σ	AUC_{prot} , %·log мкМ	R^2
100	9,8 (6,5–14,2)	13,1 (10,2–16,0)	0,54 (0,38–0,76)	21,4	0,97	12,2 (8,5–17,6)	13,5 (10,8–16,9)	0,58 (0,42–0,81)	22,8	0,96
200	11,2 (7,8–16,1)	12,7 (9,8–15,6)	0,52 (0,35–0,74)	20,7	0,96	15,8 (10,9–22,4)	18,2 (14,5–22,6)	0,52 (0,36–0,73)	25,1	0,97
400	12,4 (8,1–19,0)	14,5 (11,1–17,9)	0,52 (0,33–0,78)	23,1	0,95	18,5 (12,4–26,7)	19,5 (15,2–24,1)	0,56 (0,39–0,80)	27,3	0,95
800	18,9 (12,5–28,6)	12,9 (8,4–17,4)	0,61 (0,37–0,93)	12,6	0,88	19,8 (12,0–31,2)	12,4 (7,6–17,8)	0,64 (0,41–0,96)	10,6	0,87
1600	–	–	–	–4,8		–	–	–	–5,1	

коэффициент защиты меньше единицы (0,77 (95 % ДИ 0,64–0,92) и 0,65 (95 % ДИ 0,52–0,81) соответственно; $p < 0,001$). Таким образом, сульфорафан потенцирует токсическое действие MPP⁺. Это может быть связано с тем, что его оптимальные защитные концентрации (1–5 мкМ) значительно меньше использованных нами (10–20 мкМ), а в выбранном диапазоне сульфорафан уже проявляет собственную цитотоксичность (см. табл. 1). Кроме того, уже упоминавшийся выше механизм действия MPP⁺ (ингибирование комплекса I) может быть нечувствителен к Nrf2-зависимой защите, а прооксидантные и провоспалительные эффекты сульфорафана в условиях митохондриальной дисфункции приводят к синергическому повреждению.

Что касается ингибитора Keap1/Nrf2/ARE брусатола, то уже при его концентрации в среде культивирования 0,039 мкМ начинается потен-

цирование токсичности, которое усиливается с ростом концентрации. Двухфакторный дисперсионный анализ показал высокую значимость обоих факторов (концентрации MPP⁺ ($F = 137,2$, $p < 0,0001$), брусатола ($F = 152,9$, $p < 0,0001$)) и их взаимодействия ($F = 7,88$, $p < 0,0001$) в отношении ингибирования пролиферативной активности клеток SH-SY5Y. Об этом свидетельствует и сдвиг EC_{50} MPP⁺ влево с 378 (95 % ДИ 332–428) до 326 (95 % ДИ 275–386), 258 (95 % ДИ 197–337) и 199 (95 % ДИ 149–266) мкМ (соответственно 0,039, 0,156 и 0,625 мкМ брусатола, коэффициент защиты меньше единицы, 0,86 (95% ДИ 0,72–1,02), $p = 0,0890$; 0,68 (95% ДИ 0,52–0,88), $p = 0,0050$ и 0,53 (95% ДИ 0,39–0,71), $p < 0,0001$).

Таким образом, роль Nrf2 в нейродегенерации является контекст-зависимой. Это не линейная дихотомия, а сложная регуляторная система, эффект от вмешательства в которую будет

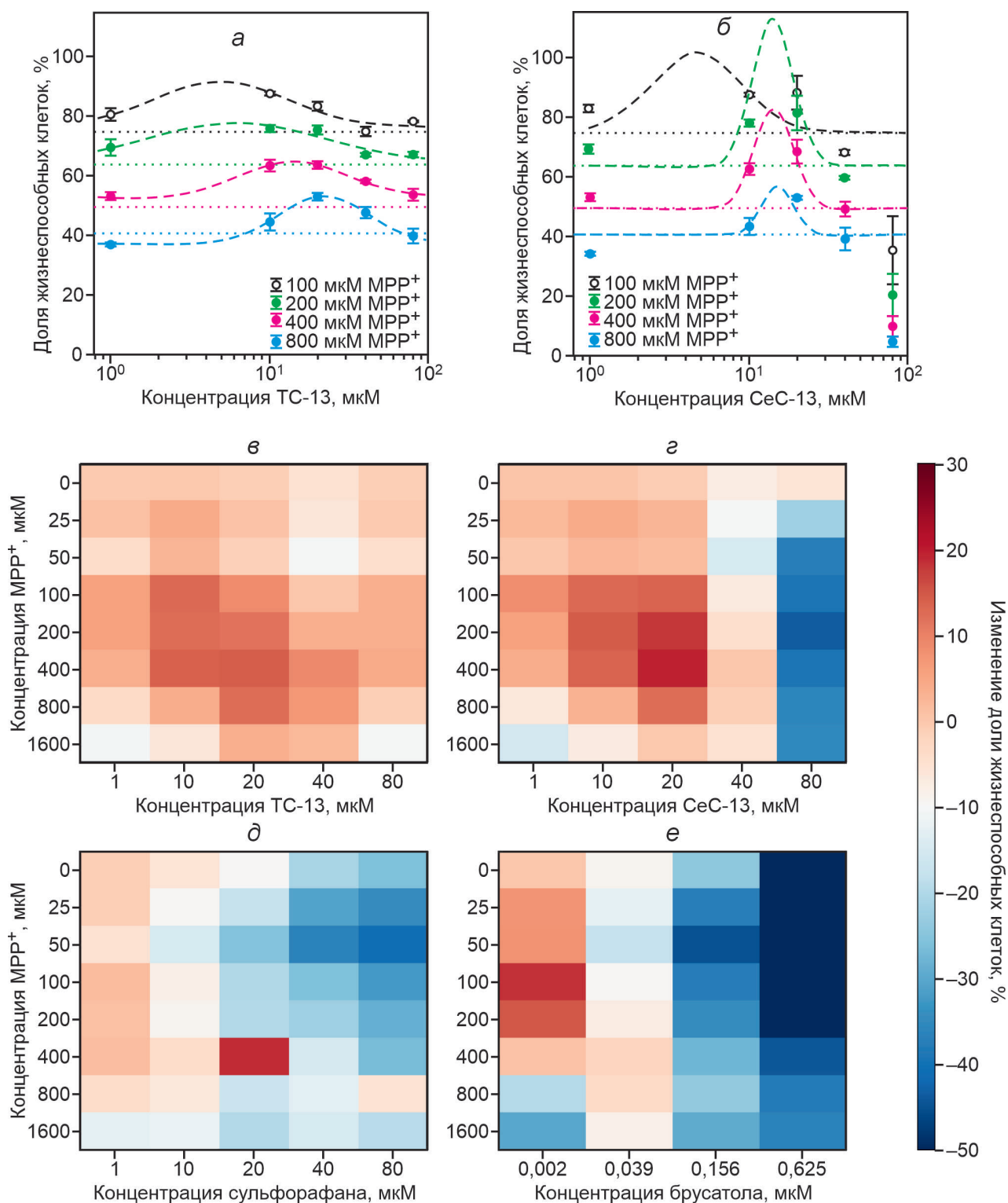


Рис. 2. Кривые жизнеспособности клеток SH-SY5Y в присутствии MPP⁺ (100–800 мкМ), TC-13 (а) и SeC-13 (б); тепловая карта эффекта TC-13 (в), SeC-13 (г), сульфорафана (д) и брусатола (е). Пунктирная линия – MPP⁺ в отсутствие соединения, штриховая – гауссиан-аппроксимация

Fig. 2. Viability curves of SH-SY5Y cells in the presence of MPP⁺ (100–800 μM), TC-13 (а), and SeC-13 (б); heat map of the effect of TS-13 (в), SeS-13 (г), sulforaphane (д), and brusatol (е). The dotted line is MPP⁺ in the absence of the compound, the dashed line is the Gaussian approximation

определяться множеством факторов: способом активации, ее интенсивностью, типом и стадией заболевания. Понимание «темных сторон» Nrf2 критически важно для разработки безопасных методов лечения, которые будут направлены на точную настройку этого мощного защитного механизма, а не на его грубую стимуляцию, что делает поиск «золотой середины» центральной задачей современной молекулярной нейробиологии.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об уникальности ТС-13, сочетающего высокую нейропротекторную активность при моделировании болезни Паркинсона *in vitro* с исключительной безопасностью. Аналог ТС-13, в пара-пропильном заместителе которого атом двухвалентной серы заменен на селен (CeC-13), несколько более эффективен в качестве защитного агента, однако его значительно более высокая собственная цитотоксичность сужает применимость. В отличие от них, сульфорафан, классический активатор Nrf2, не проявил защитного эффекта – вероятно, в связи с тем, что оптимальная защитная концентрация соединения практически совпадает с порогом собственной цитотоксичности, и в эксперименте он действовал на грани токсичности. Наконец, ингибитор Nrf2 брусатол, который усиливает деградацию этого фактора транскрипции, не только не защищал клетки, но и в более высоких концентрациях потенцировал токсичность MPP⁺. В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что нейропротекторное действие соединений ТС-13 и CeC-13 в модели MPP⁺-индуцированной токсичности может быть опосредовано активацией системы Keap1/Nrf2/ARE, кривая дозовой зависимости носит колоколообразный (горметический) характер.

Список литературы / References

1. Calabrese E.J., Pressman P., Hayes A.W., Agathokleous E., Dhawan G., Kapoor R., Calabrese V. Emodin: Its effects are largely due to hormesis. *Food Chem. Toxicol.* 2026;211:115984. doi: 10.1016/j.fct.2026.115984
2. Ерофеева Е.А., Гелашвили Д.Б., Розенберг Г.С. Современная концепция гормезиса: обзор проблемы и значение для экологии. *Успехи соврем. биол.* 2023;143(6):553–564. doi: 10.31857/S0042132423060030
- Ерофеева Е.А., Gelashvili D.B., Rozenberg G.S. The modern concept of hormesis: An overview of the issue and its significance for ecology. *Biology Bulletin*

- Reviews.* 2023;13(S3):S229–S239. doi: 10.1134/s2079086423090037
3. Calabrese V., Calabrese E.J., Wenzel U., Rashan L., Galimberti D., Sidenkova A., Trapanotto A., Girlando C., Kosareva A., Danilov A., Badaeva A. Brain Aging, Neurohormesis and neuronutrition: Defining neuroprotective strategies. *Ageing and Longevity Research.* 2025;1(1) doi: 10.53941/alr.2025.100007
4. Spandole-Dinu S., Catrina A.M., Voinea O.C., Andone A., Radu S., Haidoiu C., Calborean O., Popescu D.M., Suhaianu V., Baltag O., Tuta L., Rosu G. Pilot study of the long-term effects of radiofrequency electromagnetic radiation exposure on the mouse brain. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;20(4):3025. doi: 10.3390/ijerph20043025
5. Kawamoto E.M., Scavone C., Camarini R. Physiological aspects of hormesis. *Prog. Brain Res.* 2025;295:1–7. doi: 10.1016/bs.pbr.2025.05.001
6. Garcia-Yague A.J., Esteras N., Dinkova-Kostova A.T., Rojo A.I., Shiels P.G., Dinnyes A., Tamas V., van Goor H., Lastres-Becker I. NRF2 at the crossroads of Parkinson's disease and aging: Mechanistic insights and translational perspectives. *Free Radic. Biol. Med.* 2026;246:760–779. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2026.01.023
7. Bernatoniene J., Kopustinskiene D.M., Casale R., Medoro A., Davinelli S., Saso L., Petrikonis K. Nrf2 modulation by natural compounds in aging, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Pharmaceutics.* 2026;18(1):118. doi: 10.3390/pharmaceutics18010118
8. Kaur M., Aran K.R. Unraveling the role of Nrf2 in dopaminergic neurons: a review of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Metab. Brain Dis.* 2025;40(2):123. doi: 10.1007/s11011-025-01552-7
9. Bitra V.R., Moshapa F., Adiukwu P.C., Rapaka D. Nrf2-mediated signaling as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *The Open Neurology Journal.* 2024;18(1):e1874205X1319474. doi: 10.2174/011874205x319474240611070113
10. Smith R.E. The effects of dietary supplements that overactivate the Nrf2/ARE system. *Curr. Med. Chem.* 2020;27(13):2077–2094. doi: 10.2174/0929867326666190517113533
11. Kamath T., Abdulraouf A., Burris S.J., Langlieb J., Gazestani V., Nadaf N.M., Balderrama K., Vanderburg C., Macosko E.Z. Single-cell genomic profiling of human dopamine neurons identifies a population that selectively degenerates in Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2022;25(5):588–595. doi: 10.1038/s41593-022-01061-1
12. Chen S.H., Tsou S.H., Weng S.H., Huang S.H., Chen W.J., Huang C.N., Chang C.C., Lin C.L. Isoflurane preconditioning enhances neuronal tolerance to amyloid-beta toxicity in HT-22 cells via mild oxidative signaling and Akt-Nrf2 activation. *Antioxidants (Basel).* 2026;15(4):432. doi: 10.3390/antiox15040432

13. Yu X.T., Shi L., Huang Q., Li B., Li Y.Q., Ou L.L., Luo H.R., Wu G.S. Hyperoside extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* through SEK-1/PMK-1/SKN-1 pathway. *Biogerontology*. 2025;26(5):180. doi: 10.1007/s10522-025-10322-y
14. Bessetti R.N., Litwa K.A. Broccoli for the brain: a review of the neuroprotective mechanisms of sulforaphane. *Front. Cell. Neurosci.* 2025;19:1601366. doi: 10.3389/fncel.2025.1601366
15. Calabrese E.J., Pressman P., Hayes A.W., Dhanwan G., Kapoor R., Agathokleous E., Manes P., Calabrese V. Naringin commonly acts via hormesis. *Sci. Total Environ.* 2023;896:164728. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.164728
16. Butterfield D.A., Boyd-Kimball D., Reed T.T. Cellular stress response (hormesis) in response to bioactive nutraceuticals with relevance to Alzheimer disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2023;38(7-9):643–669. doi: 10.1089/ars.2022.0214
17. Elmazoglu Z., Yar Saglam A.S., Sonmez C., Karasu C. Luteolin protects microglia against rotenone-induced toxicity in a hormetic manner through targeting oxidative stress response, genes associated with Parkinson's disease and inflammatory pathways. *Drug Chem. Toxicol.* 2020;43(1):96–103. doi: 10.1080/01480545.2018.1504961
18. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Павлов В.С., Ромаха Л.П., Храпова М.В., Серых А.Е., Кандалинцева Н.В. Влияние новых водорастворимых фенольных антиоксидантов на активность Nrf2-подконтрольных ферментов, систему глутатиона и транслокацию Nrf2 в ядро. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(6):58–69. doi: 10.15372/SSMJ20200606
19. Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chchushkov A.V., Pavlov V.S., Romakh L.P., Khrapova M.V., Serykh A.E., Kandalintseva N.V. Effect of new water-soluble phenolic antioxidants on the activity of Nrf2-driven enzymes, glutathione system, and Nrf2 translocation into the nucleus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(6):58–69. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200606
19. Cleeter M.W., Cooper J.M., Schapira A.H. Irreversible inhibition of mitochondrial complex I by 1-methyl-4-phenylpyridinium: evidence for free radical involvement. *J. Neurochem.* 1992;58(2):786–789. doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb09789.x
20. Sestili P., Fimognari C. Cytotoxic and antitumor activity of sulforaphane: The role of reactive oxygen species. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015:402386. doi: 10.1155/2015/402386
21. Chen C.Y., Yu Z.Y., Chuang Y.S., Huang R.M., Wang T.C. Sulforaphane attenuates EGFR signaling in NSCLC cells. *J. Biomed. Sci.* 2015;22(1):38. doi: 10.1186/s12929-015-0139-x
22. Bertuccio M.P., Saija C., Acri G., Ientile R., Caccamo D., Curro M. Sulforaphane effects on neuronal-like cells and peripheral blood mononuclear cells exposed to 2.45 GHz electromagnetic radiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7872. doi: 10.3390/ijms25147872
23. Эйдус Л.Х. О механизме неспецифической реакции клеток на действие повреждающих агентов и природе гормезиса. *Биофизика*. 2005;50(4):693–703.
- Eidus L.Kh. On the mechanism of the nonspecific cell response to the action of damaging agents and the nature of hormesis. *Biophysics*. 2005;50(4):607–617.

Сведения об авторах

Чечушков Антон Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com
Серых Анастасия Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru
Храпова Марина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Петрова Екатерина Сергеевна, к.т.н., ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru
Кожин Петр Михайлович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9989-9778, e-mail: kozhinpm@gmail.com
Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru
Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Information about the authors:

Anton V. Chechushkov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0238-4533,
e-mail: achechushkov@gmail.com
Anastasia E. Serykh, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru
Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067,
e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Ekaterina S. Petrova, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-7640-4867,
e-mail: peteka2020@yandex.ru
Peter M. Kozhin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9989-9778,
e-mail: kozhinpm@gmail.com
Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X,
e-mail: aquaphenol@mail.ru
Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Поступила в редакцию 27.03.2026
После доработки 08.06.2026
Принята к публикации 22.07.2026

Received 27.03.2026
Revision received 08.06.2026
Accepted 22.07.2026

Вариабельность генов врожденного иммунитета *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6* среди пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной клиничко-патогенетическими формами глаукомы по данным многоцентрового исследования в Российской Федерации

В.И. Коненков¹, А.В. Шевченко¹, А.А. Долматова¹, Д.Г. Арсютов², Н.С. Ходжаев²,
Э.В. Бойко³, М.М. Правосудова³, А.Д. Чупров⁴, Ю.С. Кувайцева⁴, Н.Ю. Горбунова⁵,
А.А. Маркова⁵, М.В. Пшеничных⁶, Н.В. Поступаева⁶, Ю.В. Малышева⁷, А.А. Иванов⁷,
А.В. Еремина⁸, А.Н. Трунов⁸, В.В. Черных⁸

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59а

³ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России,
Санкт-Петербургский филиал

192283, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, 21

⁴ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России,
Оренбургский филиал

460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17

⁵ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России,
Чебоксарский филиал

428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 10

⁶ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России,
Хабаровский филиал

680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211

⁷ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России,
Иркутский филиал

664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

⁸ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России,
Новосибирский филиал

630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

Резюме

При псевдоэксфолиативном синдроме (ПЭС) происходит накопление внеклеточного материала в тканях глаза, что может приводить к особенностям клинического течения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), с развитием псевдоэксфолиативной формы глаукомы (ПЭГ). Показана генетическая предрасположенность к развитию ПЭС. Цель исследования – в условиях одновременного многоцентрового исследования провести клиничко-генетический анализ полиморфизма генов толл-подобных рецепторов *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6* в группах пациентов с простой первичной глаукомой (ППГ) и ПЭГ, проживающих в различных географических регионах РФ, с оценкой возможной прогностической значимости выявленных различий. **Материал и методы.** Обследованы 648 пациентов с ПОУГ – 199 человек с наличием ПЭГ и 350 с ППГ из шести филиалов МНТК (99 человек по данному признаку не описаны и не включены в анализ при разделении пациентов на субгруппы ПЭГ/ППГ): Иркутск – 50 человек, Новосибирск – 199 человек, Чебоксары, Оренбург, Санкт-Петербург, Хабаровск – по 100 человек. Генотипирование *TLR2* (rs5743708), *TLR3* (rs3775291), *TLR4* (rs4986790, rs4986791),

TLR6 (rs5743810) проводили методом ПЦР в режиме реального времени с интеркалирующим красителем Syber Green («Литех», Россия) на единой приборной и реагентной базе в лаборатории клинической иммуногенетики НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). **Результаты и их обсуждение.** Среди пациентов Санкт-Петербурга выявлено отклонение от распределения Харди – Вайнберга в позиции *TLR4* 299, связанное со снижением гетерозиготности. Для больных из Чебоксар, Санкт-Петербурга, Хабаровска и Оренбурга, в отличие от Новосибирска, установлено статистически значимое (в том числе после применения поправки Бонферрони) повышение частоты (до 100 %) варианта *TLR2* 753 ArgArg. По отдельным комплексам *TLR* значения показателей отношения шансов для прогноза развития глаукомы с ПЭС представлены значительными величинами, однако они нивелируются введенной поправкой Бонферрони. Тем не менее это может свидетельствовать о возможном участии данных конституциональных факторов врожденного иммунитета в формировании ПЭС. **Заключение.** Результаты проведенного исследования намечают новые направления в развитии подходов к диагностике и лечению глаукомы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, псевдоэкссфолиативный синдром, псевдоэкссфолиативная форма глаукомы, простая первичная глаукома, полиморфизм генов *TLR*, многоцентровое исследование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиалом ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН и Новосибирским филиалом НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России.

Автор для переписки. Шевченко А.В., e-mail: shalla64@mail.ru

Для цитирования. Коненков В.И., Шевченко А.В., Долматова А.А., Арсютков Д.Г., Ходжаев Н.С., Бойко Э.В., Правосудова М.М., Чупров А.Д., Кувайцева Ю.С., Горбунова Н.Ю., Маркова А.А., Пшеничников М.В., Поступаева Н.В., Малышева Ю.В., Иванов А.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Вариабельность генов врожденного иммунитета *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6* среди пациентов с простой первичной и псевдоэкссфолиативной клинко-патогенетическими формами глаукомы по данным многоцентрового исследования в Российской Федерации. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):123–131. doi: 10.18699/SSMJ20260513

Variability of the innate immunity genes *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6* among patients with simple primary and pseudoexfoliative clinical and pathogenetic forms of glaucoma, according to a multicenter study in the Russian Federation

V.I. Konenkov¹, A.V. Shevchenko¹, A.A. Dolmatova¹, D.G. Arsyutov², N.S. Khodjaev², E.V. Boyko³, M.M. Pravosudova³, A.D. Chuprov⁴, Yu.S. Kuvaytseva⁴, N.Yu. Gorbunova⁵, A.A. Markova⁵, M.V. Pshenichnov⁶, N.V. Postupaeva⁶, Yu.V. Malysheva⁷, A.A. Ivanov⁷, A.V. Eremina⁸, A.N. Trunov⁸, V.V. Chernykh⁸

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² The S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution
127486, Moscow, Beskudnikovskiy boul., 59a

³ The S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution – Saint Petersburg Branch
192283, Saint-Petersburg, Yaroslava Gasheka st., 21a

⁴ The S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution – Orenburg Branch
460047, Orenburg, Salmyshskaya st., 17

⁵ The S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution – Cheboksary Branch
428028, Cheboksary, Traktorostroiteley ave., 10

⁶ The S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution – Khabarovsk Branch
680033, Khabarovsk, Tikhookeanskaya st., 211

⁷ The S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution – Irkutsk Branch
664033, Irkutsk, Lermontova st., 337

⁸ The S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution – Novosibirsk Branch
630096, Novosibirsk, Kolhidskaya st., 10

Abstract

In pseudoexfoliative syndrome (PES), extracellular material accumulates in the eye tissues, which can lead to the clinical features of primary open-angle glaucoma (POAG), with the development of pseudoexfoliative glaucoma (PEG). The genetic predisposition to the development of PES has been shown. Aim of the study was, in the simultaneous multicenter study, to conduct a clinical and genetic analysis of toll-like receptor genes *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6* polymorphism in groups of patients with simple primary glaucoma (SPG) and pseudoexfoliative glaucoma living in different geographical regions of the Russian Federation with an assessment of the possible prognostic significance of the identified differences.

Material and methods. 648 patients with POAG were examined – 199 people with PEG and 350 with SPG from six S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution branches (99 people were not described for this trait and were not included in the analysis when dividing patients into PEG/PP subgroups): Irkutsk – 50 people, Novosibirsk – 199 people, Cheboksary, Orenburg, Saint Petersburg, Khabarovsk – 100 people each. *TLR2* (rs5743708), *TLR3* (rs3775291), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810) were genotyped using real time PCR with the Cyber Green (Litech, Russia) on a single instrument and reagent base in the Laboratory of Clinical Immunogenetics of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS (Novosibirsk). **Results and discussion.** The deviation from the Hardy–Weinberg distribution in the *TLR4*299 was found among patients in Saint Petersburg, associated with a decrease in heterozygosity. For patients from Cheboksary, Saint Petersburg, Khabarovsk and Orenburg, in contrast to Novosibirsk, a significant (including after applying the Bonferroni correction) increase in the frequency (up to 100%) of the *TLR2* 753 ArgArg variant was found. For individual *TLR* complexes, the values of the odds ratio indicators for predicting the development of glaucoma with PES are significant, but they are offset by the Bonferroni correction. However, this may indicate the possible involvement of these constitutional factors of innate immunity in the formation of PES. **Conclusions.** The results of the study outline new directions in the development of approaches to the diagnosis and treatment of glaucoma.

Key words: primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative syndrome, pseudoexfoliative form of glaucoma, simple primary glaucoma, TLR gene polymorphism, multicenter study.

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

Financing. The research was carried out within the framework of the agreement on scientific and practical cooperation between the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS and the Novosibirsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia.

Correspondence author. Shevchenko A.V. e-mail: shalla64@mail.ru

Citation. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Dolmatova A.A., Arsyutov D.G., Khodjaev N.S., Boyko E.V., Pravosudova M.M., Chuprov A.D., Kuvaytseva Yu.S., Gorbunova N.Yu., Markova A.A., Pshenichnov M.V., Postupaeva N.V., Malysheva Yu.V., Ivanov A.A., Eremina A.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. Variability of the innate immunity genes *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6* among patients with simple primary and pseudoexfoliative clinical and pathogenetic forms of glaucoma, according to a multicenter study in the Russian Federation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):123–131. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260513

Введение

Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) – это возрастное системное заболевание, которое приводит к накоплению внеклеточного материала в различных тканях глаза [1, 2]. Нерастворимые внеклеточные агрегаты могут нарушать отток внутриглазной жидкости в трабекулярной сети, вызывая дополнительное повышение внутриглазного давления, что характеризует развитие псевдоэксфолиативной глаукомы (ПЭГ), протекающей тяжелее и прогрессирующей быстрее

по сравнению с простой первичной глаукомой (ППГ) [3, 4]. Точная этиология ПЭС неизвестна. Предполагают, что на развитие ПЭС оказывают влияние как факторы окружающей среды, возможные травмы глаза, так и вирусная инфекция. Кроме того, многочисленные исследования подтверждают генетическую предрасположенность к развитию ПЭС [5–7].

Наиболее исследованной является ассоциированность ПЭС/ПЭГ с полиморфизмом лизилоксидаза-подобного фермента (*LOXLI*). Однако

на сегодняшний день не зарегистрировано ни одного варианта ДНК, ассоциированного с синдромом, общего для всех изученных популяций. Наряду с ним анализируется и ряд других полиморфных генов, среди которых гены толл-подобных рецепторов (*TLR*), значимые для реализации врожденного и адаптивного иммунитета [3, 8]. Выявлено, что полиморфизм кодирующих регионов генов *TLR* влияет на аминокислотную структуру рецепторов, изменяя лигандсвязывающую и корецепторную функции и специфичность передачи сигналов [9, 10].

Цель исследования – в условиях одновременного многоцентрового исследования провести клиничко-генетический анализ полиморфизмов *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR6* в группах пациентов с двумя клиничко-патогенетическими формами течения ПОУГ, ППГ и ПЭГ, проживающих в различных географических регионах РФ, с оценкой возможной прогностической значимости выявленных различий.

Материал и методы

Обследованы 648 пациентов с ПОУГ – 199 человек с наличием ПЭГ и 350 с ППГ из шести филиалов МНТК: Иркутск – 50 человек, Новосибирск – 199 человек, Чебоксары, Оренбург, Санкт-Петербург, Хабаровск – по 100 человек (99 человек по данному признаку не описаны и не включены в анализ при разделении пациентов на подгруппы ПЭГ/ППГ). Верификация диагноза проводилась на основе разработанных и утвержденных критериев, изложенных в клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытоугольная» (http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf). Контрольную группу из 394 человек составили «практически здоровые» индивидуумы. Родственники ни в группы пациентов, ни в контрольную группу не включались.

Исследование одобрено комитетами по био-медицинской этике НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 108 от 30.03.2015) и Новосибирского филиала НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс микрохирургии глаза» имени академика С.Н. Федорова Минздрава России (протокол № 2 от 2.09.2018) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (Бразилия, октябрь 2013 г.). От всех участников получено письменное информированное согла-

сие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Генотипирование *TLR2* (rs5743708), *TLR3* (rs3775291), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs5743810) проводили методом ПЦР в режиме реального времени с интеркалирующим красителем Syber Green («Литех», Россия) на единой приборной и реагентной базе в лаборатории клинической иммуногенетики НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Распределение полиморфных маркеров в группах проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с использованием критерия χ^2 . Различия в частотах определяли двухсторонним точным критерием Фишера с использованием поправки Бонферрони. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

В общей группе пациентов с ППГ и ПЭГ и у «практически здоровых» лиц обнаружено отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в позиции *TLR4* 299, связанное со снижением гетерозиготности (табл. 1). Вероятно, это отклонение может быть вызвано популяционной неоднородностью общей выборки. Проверка по регионам показала, что оно проявляется исключительно среди пациентов г. Санкт-Петербурга. Последнее может быть связано с более высоким уровнем миграционных процессов среди жителей региона. Однако данный факт требует дальнейшего исследования.

При анализе межрегиональных различий в распределении частот полиморфных вариантов *TLR* в общей группе больных глаукомой при использовании двустороннего критерия Фишера установлен ряд характерных для пациентов МНТК Новосибирска, Оренбурга, Санкт-Петербурга, Хабаровска и Чебоксар особенностей, которые в большинстве случаев нивелировались применением поправки Бонферрони на множественность сравнения. При этом, согласно данным регрессионного анализа, эти различия не связаны с полом и возрастом пациентов. Так, для пациентов из Чебоксар, Санкт-Петербурга, Хабаровска и Оренбурга, в отличие от Новосибирска, установлено статистически значимое (в том числе после применения поправки Бонферрони) повышение частоты (до 100 %) варианта *TLR2* 753 ArgArg. Для Санкт-Петербурга относительно Хабаровска и для Новосибирска относительно Чебоксар характерно повышение частоты варианта *TLR4* 299 AspAsp и *TLR4* 299 AspGly, а для паци-

Таблица 1. Проверка распределения генотипов полиморфных маркеров генов TLR на равновесие Харди–Вайнберга в контрольной группе обследованных и общей группе пациентов с ПОУГ

Table 1. Testing the distribution of TLR genotypes for Hardy-Weinberg equilibrium in the control group of patients and the general group of patients with primary open-angle glaucoma

Полиморфная позиция/ Аминокислота	Частота, %		χ^2	p	Частота, %		χ^2	p
	наблюда- емая	ожида- емая			наблюда- емая	ожида- емая		
TLR2 753 ArgArg	92,9	92,73	1,5	0,221	91,44	91,14	1,88	0,17
TLR2 753 ArgGln	6,79	7,13			8,06	8,66		
TLR2 753 GlnGln	0,31	0,14			0,5	0,21		
TLR3 412 LeuLeu	49,69	49,63	0,01	0,939	47,22	46,14	0,97	0,325
TLR3 412 LeuPhe	41,51	41,64			41,41	43,57		
TLR3 412 PhePhe	8,8	8,73			11,36	10,29		
TLR4 299 AspAsp	82,56	81,64	7,25	0,007	76,32	76,18	0,07	0,794
TLR4 299 AspGly	15,59	17,43			21,91	22,2		
TLR4 299 GlyGly	1,85	0,93			1,76	1,62		
TLR4 399 ThrThr	84,72	84,88	0,3	0,583	82,78	82,6	0,19	0,662
TLR4 399 ThrIle	14,81	14,5			16,2	16,57		
TLR4 399 IleIle	0,46	0,62			1,01	0,83		
TLR6 249 ProPro	47,53	46,21	2,38	0,123	41,06	41,42	0,1	0,754
TLR6 249 ProSer	40,9	43,54			46,6	45,88		
TLR6 249 SerSer	11,57	10,25			12,34	12,7		

ентов из Оренбурга – частоты варианта *TLR6* 249 ProPro по сравнению с больными из Санкт-Петербурга. Указанные межрегиональные различия перестают быть значимыми при введении поправки Бонферрони. Необходимо отметить, что выявленные различия могут быть связаны и с этнической неоднородностью сопоставляемых групп. Так, в Чебоксарах и Оренбурге преобладает население монголоидного происхождения, в то время как жители Новосибирска – на 80 % европеоидного происхождения. Эти данные следует учитывать при попытках разработки национальных стандартов для полиэтнического населения РФ.

Для анализа возможной роли иммуногенетических факторов врожденного иммунитета в развитии патологического процесса нами проведен анализ распределения частот вариантов *TLR* и их комбинаций в геноме пациентов с ПЭГ и ППГ (табл. 2). Дальнейший региональный анализ выявил ряд особенностей распределения ча-

стот аминокислотных комплексов у пациентов с ПЭС и без него, но также не выдержал проверки на множественность сравнений. В то же время по отдельным комплексам величины отношения шансов (ОШ) для прогноза развития глаукомы с ПЭС довольно значительные. Так, например, при выявлении в геноме пациента комплексного признака: *TLR3* 412 LeuLeu + *TLR4* 299 AspAsp + *TLR6* 249 ProPro, ОШ для пациентов из Чебоксар составляет 6,769, 95%-й доверительный интервал 1,416–32,367, $p = 0,015$. Частота выявления этого признака среди пациентов с ПЭГ в 5 раз больше, чем среди лиц с ППГ, что косвенно может свидетельствовать о возможном участии данных конституциональных факторов врожденного иммунитета в формировании ПЭС.

Обсуждение

Признание роли генетических факторов в феномене селективной предрасположенности ряда

Таблица 2. Частоты встречаемости комплексов *TLR* в группах пациентов с ПЭГ и ППГ**Table 2.** Frequencies of *TLR* complexes in groups of patients with pseudoexfoliative glaucoma and simple primary glaucoma

Аминокислотный комплекс	Число пациентов с ПЭГ, <i>n</i> (%)	Число пациентов с ППГ, <i>n</i> (%)	<i>p</i>
TLR2 753 ArgGln + TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspAsp	13 (3,71)	0 (0,00)	0,006
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 399 ThrThr + TLR6 249 ProPro	86 (24,57)	30 (15,08)	0,009
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspGly + TLR4 399 ThrIle + TLR6 249 ProSer	2 (0,57)	7 (3,52)	0,013
TLR2 753 ArgGln + TLR3 412 LeuLeu + TLR4 399 ThrThr	10 (2,86)	0 (0,00)	0,016
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspAsp + TLR6 249 ProPro	83 (23,71)	30 (15,08)	0,016
TLR2 753 ArgGln + TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspAsp + TLR4 399 ThrThr	10 (2,86)	0 (0,00)	0,016
TLR2 753 ArgArg + TLR3 412 LeuLeu + TLR4 399 ThrThr + TLR6 249 ProPro	83 (23,71)	30 (15,08)	0,016
TLR3 412 LeuLeu + TLR6 249 ProPro	96 (27,43)	36 (18,09)	0,017
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspAsp	159 (45,43)	70 (35,18)	0,020
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspAsp + TLR4 399 ThrThr + TLR6 249 ProPro	80 (22,86)	29 (14,57)	0,020
TLR2 753 ArgGln + TLR4 299 AspAsp	22 (6,29)	4 (2,01)	0,022
TLR2 753 ArgGln + TLR3 412 LeuLeu	16 (4,57)	2 (1,01)	0,025
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 399 ThrThr	162 (46,29)	73 (36,68)	0,031
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 399 ThrIle + TLR6 249 ProSer	3 (0,86)	7 (3,52%)	0,041
TLR2 753 ArgArg + TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspAsp + TLR4 399 ThrThr + TLR6 249 ProPro	77 (22,00)	29 (14,57)	0,043
TLR2 753 ArgArg + TLR3 412 LeuLeu + TLR6 249 ProPro	90 (25,71)	36 (18,09)	0,045
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspGly + TLR6 249 ProSer	5 (1,43)	9 (4,52)	0,045
TLR2 753 ArgArg + TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspAsp + TLR6 249 ProPro	78 (22,29)	30 (15,08)	0,045
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspAsp + TLR4 399 ThrThr	153 (43,71)	69 (34,67)	0,046
TLR4 399 ThrThr + TLR6 249 ProPro	152 (43,43)	69 (34,67)	0,047
TLR3 412 LeuLeu + TLR4 299 AspGly + TLR4 399 ThrIle	10 (2,86)	13 (6,53)	0,047
TLR2 753 ArgGln + TLR4 299 AspGly + TLR4 399 ThrIle + TLR6 249 ProSer	0 (0,00)	3 (1,51%)	0,047
TLR2 753 ArgArg + TLR4 399 ThrThr + TLR6 249 ProSer	109 (31,14)	79 (39,70)	0,049
TLR2 753 ArgGln + TLR4 399 ThrThr	20 (5,71)	4 (2,01)	0,050

Примечание. В таблице представлены комплексы с достоверностью различий между группами с $p < 0,05$ согласно двустороннему методу Фишера.

индивидов к развитию ПОУГ привлекает внимание к факторам врожденного иммунитета, среди которых *TLR*, называемые также трансмембранными рецепторами распознавания образов (PRR), играют важную роль. Выявленные синонимичные и несинонимичные однонуклеотидные полиморфизмы в промоторных и кодирующих областях генов *TLR*, как показано, ассоциированы с

инфекционными, воспалительными и аллергическими заболеваниями. При этом установленные ассоциативные связи обладают популяционными различиями, а молекулярные механизмы влияния полиморфизма на развитие патологического процесса до конца не ясны [11, 12].

Особый интерес в офтальмологических исследованиях вызывает *TLR4*, который был обна-

ружен одним из первых и, как хорошо известно, связывается с липополисахаридом грамотрицательных бактерий, липопротеином РНК-вируса и несколькими белками теплового шока компонентов хозяина [13, 14]. Показано, что активация TLR4 изменяет фиброз трабекулярной сети во время стимуляции TGF- β и впоследствии вызывает повышенное внутриглазное давление [15], а связывание TLR4 с белком HMGB1 активирует апоптоз в модели острой глаукомы [16]. HMGB1 играет ключевую роль в процессах старения, с которым тесно связана частота развития глаукомы. Исследуемые нами два однонуклеотидных полиморфизма, кодирующие замены аспарагиновой кислоты на глицин и треонина на изолейцин в позициях 299 и 399 эктодомена соответственно (D299G и T399I), встречаются с частотой 5–10 % у представителей европеоидной расы, но относительно редко – в азиатских популяциях [12, 17]. Наличие значительной корреляции между полиморфизмами TLR4 и ПОУГ позволяет предположить, что TLR4 может быть вовлечен в ее патогенез и является потенциальным генетическим маркером для скрининга заболевания [18–20].

Следует отметить, что в настоящее время нет единого мнения о правомерности диагноза ПЭГ – является ли она отдельной нозологической единицей или разновидностью ПОУГ [21]. Однако определенного внимания заслуживают полученные нами в настоящем исследовании данные о том, что ряд комплексов генотипов TLR2, TLR3, TLR4 выявляются исключительно среди пациентов с ПЭГ и полностью отсутствуют у лиц группы сравнения. Особое внимание привлекают данные о том, что активация TLR4 оказывает регуляторное действие на экспрессию целого ряда молекул, вовлеченных как в фиброз, так и в клеточную гибель. Ингибирование TLR4 снижает индуцированный TGF- β 2 фиброз в клетках трабекулярной сети и повышает выживаемость ганглиозных клеток как в моделях сдавливания зрительного нерва, так и в моделях ишемии [22]. Эти данные свидетельствуют о важности изучения роли TLR при различных формах течения ПОУГ, а исследования ассоциированности ее развития с их генетическими вариантами могут привести к разработке новых конституциональных признаков наличия персональных факторов предрасположенности к развитию заболевания и вариантов его течения.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают не только на важную роль TLR в клеточных механизмах развития клинических вариантов глаукомы и на возможность использования их генетических вариантов в прогнозировании предрасположенности отдельных

лиц к ее развитию, но и намечает новые направления в развитии подходов к диагностике и лечению этого распространенного заболевания.

Список литературы / References

1. Mastronikolis S., Pagkalou M., Baroutas G., Kyriakopoulou K., Makri O.E., Georgakopoulos C.D. Pseudoexfoliation syndrome: The critical role of the extracellular matrix in pathogenesis and treatment. *IUBMB Life*. 2022;74(10):995–1002. doi: 10.1002/iub.2606
2. Tuteja S., Zeppieri M., Chawla H. Pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574522>
3. Aboobakar I.F., Johnson W.M., Stamer W.D., Hauser M.A., Allingham R.R. Major review: Exfoliation syndrome; advances in disease genetics, molecular biology, and epidemiology. *Exp. Eye Res*. 2017;154:88–103. doi: 10.1016/j.exer.2016.11.011
4. Kim J.H., Rabiolo A., Morales E., Yu F., Afifi A.A., Nouri-Mahdavi K., Caprioli J. Risk factors for fast visual field progression in glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2019;207:268–278. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.019
5. Ghaffari Saraf M., Damji K.F., Unsworth L.D. Recent advances in risk factors associated with ocular exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(2):113–120. doi: 10.1111/aos.14298
6. Mastronikolis S., Pagkalou M., Plotas P., Kagerlaris K., Georgakopoulos C.D. Emerging roles of oxidative stress in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome (Review). *Exp. Ther. Med.* 2022; 24(3):602. doi: 10.3892/etm.2022.11539
7. Yüksel N., Yılmaz Tuğın B. Pseudoexfoliation Glaucoma: Clinical Presentation and Therapeutic Options. *Turk. J. Ophthalmol.* 2023;53(4):247–256. doi: 10.4274/tjo.galenos.2023.76300
8. Takano Y., Shi D., Shimizu A., Funayama T., Mashima Y., Yasuda N., Fukuchi T., Abe H., Ideta H., Zheng X., Shiraishi A., Ohashi Y., Nishida K., Nakazawa T., Fuse N. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in Japanese subjects with primary open-angle, normal-tension, and exfoliation glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2012;154(5):825–832. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.050
9. Zhang Y., Liu J., Wang C., Liu J., Lu W. Toll-Like receptors gene polymorphisms in autoimmune disease. *Front. Immunol.* 2021;12:672346. doi: 10.3389/fimmu.2021.672346
10. Macedo A.B., Novis C., Bosque A. Targeting cellular and tissue HIV reservoirs with Toll-Like receptor agonists. *Front. Immunol.* 2019;10:2450. doi: 10.3389/fimmu.2019.02450
11. Sun D., Wu Y., Wang H., Yan H., Liu W., Yang J. Toll-like receptor 4 rs11536889 is associated with angiographic extent and severity of coronary

artery disease in a Chinese population. *Oncotarget*. 2017;8(2):2025–2033. doi: 10.18632/oncotarget.14014

12. Medvedev A.E. Toll-like receptor polymorphisms, inflammatory and infectious diseases, allergies, and cancer. *J. Interferon Cytokine Res*. 2013;33(9):467–484. doi: 10.1089/jir.2012.0140

13. Modhiran N., Watterson D., Blumenthal A., Baxter A.G., Young P.R., Stacey K.J. Dengue virus NS1 protein activates immune cells via TLR4 but not TLR2 or TLR6. *Immunol. Cell Biol*. 2017; 95:491–495. doi: 10.1038/icb.2017.5

14. Cochet F., Peri F. The role of carbohydrates in the lipopolysaccharide (LPS)/toll-like receptor 4 (TLR4) signalling. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(11):2318. doi: 10.3390/ijms18112318

15. Hernandez H., Medina-Ortiz W.E., Luan T., Clark A.F., McDowell C.M. Crosstalk between transforming growth factor beta-2 and toll-like receptor 4 in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017; 58:1811–1823. doi: 10.1167/iovs.16-21331

16. Sun S., He M., van Patten S., Al-Abed Y. Mechanistic insights into high mobility group box-1 (HMGb1)-induced Toll-like receptor 4 (TLR4) dimer formation. *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2019; 37(14):3721–3730. doi: 10.1080/07391102.2018.1526712

17. Vogel S.N., Awomoyi A.A., Rallabhandi P., Medvedev A.E. Mutations in TLR4 signaling that lead to increased susceptibility to infection in humans: an overview. *J. Endotoxin Res*. 2005;11:333–339. doi: 10.1179/096805105X58724

18. Chaiwang N., Poyomtip T. The association of toll-like receptor 4 gene polymorphisms with primary

open angle glaucoma susceptibility: a meta-analysis. *Biosci. Rep*. 2019;39(4):BSR20190029. doi: 10.1042/BSR20190029

19. Lin Z., Huang S., Sun J., Xie B., Zhong Y. Associations between TLR4 polymorphisms and open angle glaucoma: A meta-analysis. *BioMed Research International*. 2019; ID 6707650. doi: 10.1155/2019/6707650

20. Takano Y., Shi D., Shimizu A., Funayama T., Mashima Y., Yasuda N., Fukuchi T., Abe H., Ideta H., Zheng X., Shiraishi A., Ohashi Y., Nishida K., Nakazawa T., Fuse N. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in Japanese subjects with primary open-angle, normal-tension, and exfoliation glaucoma. *Am. J. Ophthalmol*. 2012;154(5):825–832.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.050

21. Агафонова В.В., Франковска-Герлак М.З., Соколовская Т.В., Брижак П.Е., Тахчиди Е.Х., Узунян Д.Г. К вопросу о роли псевдоэкзофлиативного синдрома в развитии и прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2012;(3):48–54.

Agafonova V.V., Frankowska-Gerlak M.Z., Sokolovskaya T.V., Brizhak P.E., Takhchidi E.H., Uzunyan D.G. On the role of pseudoexfoliation syndrome in the development and progression of primary open-angle glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2012;(3):48–54. [In Russian].

22. Poyomtip T. Roles of Toll-Like Receptor 4 for Cellular Pathogenesis in Primary Open-Angle Glaucoma: A potential therapeutic strategy. *J. Microbiol. Immunol. Infect*. 2019;52(2):201–206. doi: 10.1016/j.jmii.2018.12.006

Сведения об авторах:

Коненков Владимир Иосифович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com
Шевченко Алла Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru
Долматова Анастасия Алексеевна, ORCID: 0009-0002-4513-9666, e-mail: a.dolmatova@g.nsu.ru
Арсютов Дмитрий Геннадиевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2618-5256, e-mail: fcc@mntk.ru
Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7614-628X, e-mail: nskhodjaev@mail.ru
Бойко Эрнест Витальевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7413-7478, e-mail: boiko111@list.ru
Правосудова Марина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0009-0003-8322-579X, e-mail: mpravosudova52@gmail.com
Чупров Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7011-4220, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Кувайцева Юлия Сергеевна, ORCID: 0000-0001-9544-1308, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Горбунова Надежда Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7388-5634, e-mail: ngorbunova_21@mail.ru
Маркова Анна Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4252-6487, e-mail: dr.anya@list.ru
Пшеничнов Максим Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4879-1900, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Поступаева Наталья Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5364-4964, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Малышева Юлия Витальевна, ORCID: 0000-0002-4200-5649, e-mail: mal-julia@bk.ru
Иванов Андрей Александрович, ORCID: 0009-0001-4235-9252, e-mail: ivanov.andrei.med@yandex.ru
Еремина Алена Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6913-0925, e-mail: sci@mntk.nsk.ru
Трунов Александр Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru
Черных Валерий Вячеславович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

Information about the authors:

Vladimir I. Konenkov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com
Alla V. Shevchenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru
Anastasia A. Dolmatova, ORCID: 0009-0002-4513-9666, e-mail: a.dolmatova@g.nsu.ru
Dmitry G. Arsyutov, candidate of medical sciences, ORCID: 000-0002-2618-5256, e-mail: fcc@mntk.ru
Nazrulla S. Khodjaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7614-628X, e-mail: nskhodjaev@mail.ru
Ernest V. Boyko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7413-7478, e-mail: boiko111@list.ru
Marina M. Pravosudova, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0003-8322-579X, e-mail: mpravosudova52@gmail.com
Aleksandr D. Chuprov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7011-4220, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Yuliya S. Kuvaitseva, ORCID: 0000-0001-9544-1308, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Nadezhda Yu. Gorbunova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7388-5634, e-mail: ngorbunova_21@mail.ru
Anna A. Markova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4252-6487, e-mail: dr.anya@list.ru
Maxim V. Pshenichnov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4879-1900, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Natalia V. Postupaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5364-4964, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Yulia V. Malysheva, ORCID: 0000-0002-4200-5649, e-mail: mal-julia@bk.ru
Andrey A. Ivanov, ORCID: 0009-0001-4235-9252, e-mail: ivanov.andrei.med@yandex.ru
Alena V. Eremina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6913-0925, e-mail: sci@mntk.nsk.ru
Aleksandr N. Trunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru
Valeriy V. Chernykh, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

Поступила в редакцию 13.11.2025

После доработки 28.01.2026

Принята к публикации 27.08.2026

Received 13.11.2025

Revision received 28.01.2026

Accepted 27.08.2026

Вспышка инфекций кровотока, вызванная устойчивыми к флуконазолу *Candida parapsilosis*, в отделении реанимации новорожденных

А.В. Любимова^{1,2}, Е.В. Матвеева², А.Ю. Алексеев^{1,3}, Н.В. Васильева¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Минздрава России
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 4

² Детская городская больница № 17 святителя Николая Чудотворца
190121, г. Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 40, лит. А

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Минздрава России
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Резюме

Дрожжи *Candida parapsilosis* – наиболее распространенный возбудитель инвазивного кандидоза у новорожденных, особенно в отделениях реанимации. Устойчивость к азоловым антимикотикам, включая флуконазол, осложняет лечение и контроль внутрибольничного распространения возбудителя. Цель исследования – выявить вероятные причины возникновения вспышки и факторы, способствовавшие дальнейшему распространению *C. parapsilosis* в отделении реанимации новорожденных. **Материал и методы.** Проведено эпидемиологическое расследование вспышки грибковой инфекции, вызванной *C. parapsilosis*, в детской больнице Санкт-Петербурга в апреле – июне 2015 г. Проанализированы данные 21 пациента. Использованы описательные и аналитические эпидемиологические методы, микробиологические исследования крови, центральных венозных катетеров (ЦВК) и объектов больничной среды, а также определение чувствительности к антимикотикам. Для выявления вероятного фактора передачи выполнено когортное исследование с расчетом относительного риска (RR) и 95%-го доверительного интервала. **Результаты.** У 21 пациента выявлено три случая катетер-ассоциированной инфекции кровотока, шесть случаев кандидемии и 12 случаев колонизации ЦВК. Наиболее вероятным фактором передачи *C. parapsilosis* в начале вспышки являлось использование 20%-го раствора глюкозы (RR 8,0–10,5; $p < 0,05$) с последующим распространением возбудителя контактно-бытовым путем. Выделенные штаммы *C. parapsilosis* были устойчивы к флуконазолу. Основной группой риска стали новорожденные с массой тела менее 1500 г. Купирование вспышки достигнуто заменой ЦВК, сменой терапии на микафунгин, когортной изоляцией и сменой антисептиков. **Обсуждение.** Контаминация инфузионных растворов, формирование биопленок на ЦВК и передача возбудителя через руки медицинского персонала являются значимыми факторами возникновения и распространения вспышек грибковой инфекции, вызванной *C. parapsilosis*. Способность возбудителя к биопленкообразованию и устойчивость к азолам могут способствовать его длительной циркуляции в отделениях реанимации. **Заключение.** Результаты эпидемиологического расследования указывают на вероятную роль общего фактора передачи в начале вспышки инфекции с последующим контактно-бытовым распространением *C. parapsilosis*. Для ее купирования потребовался комплекс противоэпидемических мероприятий в сочетании с коррекцией антимикотической терапии.

Ключевые слова: вспышка, *Candida parapsilosis*, новорожденные, инфекция кровотока, контаминация растворов, центральные венозные катетеры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Любимова А.В., e-mail: anna.lyubimova@szgmu.ru

Для цитирования. Любимова А.В., Матвеева Е.В., Алексеев А.Ю., Васильева Н.В. Вспышка инфекций кровотока, вызванная устойчивыми к флуконазолу *Candida parapsilosis*, в отделении реанимации новорожденных. Сиб. науч. мед. ж. 2026;46(5):132–140. doi: 10.18699/SSMJ20260514

Outbreak of bloodstream infections caused by fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit

A.V. Liubimova^{1,2}, E.V. Matveeva², A.Yu. Alekseev^{1,3}, N.V. Vasilyeva¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of Minzdrav of Russia 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya st., 4

²Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas the Wonderworker 190121, Saint Petersburg, Dekabristov st., 40, lit. A

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University of Minzdrav of Russia 194100, Saint Petersburg, Litovskaya st., 2

Abstract

Candida parapsilosis is the most common causative agent of invasive candidiasis in neonates, particularly in intensive care units. Resistance to azole antifungals, including fluconazole, complicates treatment and control of nosocomial spread. Aim of the study was to identify the probable causes of the outbreak and factors contributing to the subsequent spread of *C. parapsilosis* in a neonatal intensive care unit. **Material and methods.** An epidemiological investigation of the outbreak of fungal infection caused by *C. parapsilosis* was conducted at a children's hospital in St. Petersburg from April to June 2015. Data from 21 patients were analyzed. Descriptive and analytical epidemiological methods, microbiological examination of blood, central venous catheters (CVCs), and the hospital environment, as well as antifungal susceptibility testing, were used. A cohort study with calculation of relative risks (RR) and 95% confidence intervals was conducted to identify the probable transmission factor. **Results.** Among 21 patients, 3 cases of catheter-associated bloodstream infection, 6 cases of candidemia, and 12 cases of CVC colonization were identified. The use of a 20% glucose solution was the most probable transmission factor at the beginning of the outbreak (RR 8.0–10.5; $p < 0.05$), followed by contact transmission of *C. parapsilosis*. The isolates were resistant to fluconazole. Neonates with a birth weight less than 1500 g represented the main risk group. Outbreak control was achieved by CVC replacement, switching antifungal therapy to micafungin, cohort isolation, and changing the hand antiseptic. **Discussion.** Contamination of infusion solutions, biofilm formation on CVCs, and transmission via healthcare workers' hands are important factors in the emergence and spread of the outbreak of fungal infection caused by *C. parapsilosis*. The ability of *C. parapsilosis* to form biofilms and its resistance to azoles may contribute to prolonged circulation in intensive care units. **Conclusions.** The epidemiological investigation indicates a probable role of a common transmission factor at the beginning of the infection outbreak, followed by contact transmission of *C. parapsilosis*. Outbreak control required a combination of infection control measures and adjustment of antifungal therapy.

Key words: outbreak, *Candida parapsilosis*, neonates, bloodstream infection, solution contamination, central venous catheters.

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

Correspondence author. Liubimova A.V., e-mail: anna.lyubimova@szgmu.ru

Citation. Liubimova A.V., Matveeva E.V., Alekseev A.Yu., Vasilyeva N.V. Outbreak of bloodstream infections caused by fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):132–140. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260514

Введение

Дрожжи *Candida parapsilosis* впервые выделены Бэйли Эшфордом (как вид *Monilia*, неспособный ферментировать мальтозу) из стула пациента с диареей в Пуэрто-Рико в 1928 г. На сегодняшний день видовой комплекс *C. parapsilosis* включает в себя *C. parapsilosis sensu stricto* (далее *C. parapsilosis*) и два близкородственных, менее распространенных вида – *C. orthopsilosis* и *C. metapsilosis* [1]. Доля *C. parapsilosis* среди

возбудителей инфекций кровотока, вызванных *Candida* spp., в последние годы увеличивается (p для тренда = 0,0124) [2]. Доля случаев кандидемии, вызванной *C. parapsilosis*, увеличилась во всем мире: с 10 % в 2015 г. до 43 % в 2022 г. В разных исследованиях сообщалось о 30-дневной общей смертности пациентов с инфекциями кровотока, вызванных *C. parapsilosis*, от 17,5 до 46,8 % [3, 4]. В большинстве исследований фактором риска являлась длительная госпитализация продолжительностью от 2 до 12 недель [3].

К группам риска относятся пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии, новорожденные [5–7], реципиенты органов [6, 8], пациенты с COVID-19 [9] и с онкологическими заболеваниями [10].

В метаанализе, проведенном M. Pammi et al. [2013], показано, что *C. parapsilosis* является причиной 33 % всех случаев инвазивного кандидоза новорожденных и около 80 % инвазивных инфекций, обусловленных видами *Candida non-albicans* [11]. Вместе с тем отмечен рост резистентности *C. parapsilosis* к противогрибковым лекарственным средствам. Многочисленные исследовательские центры из разных стран сообщили об устойчивости *C. parapsilosis* к флуконазолу в диапазоне от 1,9 до 8,8 % [3]. В исследовании I. Franconi et al. общие показатели резистентности *C. parapsilosis* к флуконазолу и вориконазолу в 2015 г. составили по 6,8 %, а уже в 2022 г. – 62,7 и 52,9 % соответственно (85 % перекрестной резистентности); обнаружено, что риск выявления нечувствительности к флуконазолу и вориконазолу у *C. parapsilosis* выше по сравнению с другими видами *Candida* (отношение шансов (OR) = 1,60, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) [1,17–2,18], $p < 0,0001$ и OR = 12,867, 95 % ДИ [6,93–23,87], $p < 0,0001$ соответственно) [2]. Резистентность к азолам коррелирует с предшествующим или текущим использованием флуконазола [12]. Флуконазол применяется для профилактики инвазивного кандидоза у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 г), а также у новорожденных с массой тела менее 1500 г в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) с высокой частотой инвазивного кандидоза [13]. При этом применение азолов может способствовать селекции устойчивых штаммов, в том числе *C. parapsilosis* [12, 13]. Внутрибольничное распространение таких штаммов представляет особую проблему для ОРИТН и требует своевременного эпидемиологического расследования.

Цель исследования – выявить вероятные причины возникновения вспышки и факторы, способствовавшие дальнейшему распространению *C. parapsilosis* в ОРИТН.

Материал и методы

Проведено расследование вспышки инфекций кровотока, вызванной *C. parapsilosis*, среди пациентов ОРИТН Детской городской больницы № 17 Санкт-Петербурга. При расследовании использовались описательные и аналитические (когортное исследование) эпидемиологические методы. Для идентификации факторов передачи инфицирова-

ния *C. parapsilosis* был рассчитан относительный риск (RR) с 95 % ДИ и уровнями статистической значимости (p) для всех растворов для внутривенного введения в период предполагаемого времени инфицирования. Микробиологические исследования крови проводили с помощью коммерческих сред BD BACTEC Peds PLUS для культивирования аэробов в автоматическом гемокультиваторе BD BACTEC (BD Biosciences, США) в течение 48–72 ч. Дистальные фрагменты центральных венозных катетеров (ЦВК) и смывы с объектов внешней среды высевали в пробирки с сахарным бульоном с последующим культивированием при температуре 35 ± 2 °C в течение 48 ч. При индикации роста микроорганизмов проводили высеивание на чашки Петри на 2%-й агар Сабуро. Первичную идентификацию выросших колоний осуществляли с помощью бактериологического анализатора WalkAway 40 SI (Beckman Coulter, США), окончательную – с помощью MALDI-TOF MS Autoflex III (Bruker Daltonics, Германия). Определение чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам реализовано методом микроразведений в жидких питательных средах в соответствии с международным стандартом CLSI с использованием субстанций и сухой питательной среды RPMI 1640 с 0,2 % глюкозы без бикарбоната (Sigma-Aldrich, США) [14]. Визуализация данных выполнена в программе R (v 4.3.1) с использованием пакетов ggplot2, dplyr, ggbreak и scales.

Результаты

В период с 13.04.2015 по 02.06.2015 в ОРИТН выявлена вспышка инфекций кровотока, обусловленная *C. parapsilosis*. В рамках эпидемиологического расследования положительные культуры выделены у 21 пациента: 3 случая катетер-ассоциированной инфекции кровотока (КАИК), 6 случаев кандидемии и 12 случаев колонизации катетера без диссеминации возбудителя в системный кровоток. Клинические и эпидемиологические особенности пациентов представлены в таблице.

Продолжительность пребывания в отделении до первого выявления *C. parapsilosis* составила $25,6 \pm 14,3$ суток. За весь период вспышки инцидентность составила 15,3 случая на 1000 пациенто-дней и 16,6 случая на 1000 катетеро-дней. Первый случай выявлен 13.04.2015 у пациента № 1: *C. parapsilosis* выделена в культуре из дистального фрагмента ЦВК, а через 72 ч (16.04) получена положительная гемокультура, подтвердившая системную диссеминацию. Из 20 больных 12 (60 %) находились в отделении одновременно с первым выявленным случаем (пациент № 1) в период с

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, вовлеченных в вспышку инфекций кровотока, обусловленную *C. parapsilosis*

Clinical and epidemiological characteristics of patients involved in the *C. parapsilosis* bloodstream infection outbreak

№	Пол	Масса тела при поступлении, г	Бокс	Тип инфекции	Дата выделения	Повторное выделение, дата
1	Ж	1800	6	КАИК	13.04	16.04
2*	М	1066	1		14.04	21.04
3*	Ж	1280	1	Колонизация ЦВК	15.04	Нет
4*	Ж	895	6	Изолированная фунгемия	18.04	Нет
5*	М	830	6	Колонизация ЦВК	25.04	Нет
6*	М	680	6	КАИК	29.04	20.05, 26.05
7*	Ж	650	1	Колонизация ЦВК	01.05	Нет
8*	Ж	490	3	Изолированная фунгемия	02.05	25.05
9*	Ж	1250	2	Колонизация ЦВК	02.05	Нет
10	М	580	6	Изолированная фунгемия	13.05	Нет
11*	М	690	6	Колонизация ЦВК	19.05	Нет
12	Ж	560	6	Изолированная фунгемия	19.05	Нет
13*	Ж	645	4		22.05	Нет
14*	Ж	490	6		25.05	Нет
15	Ж	1000	6	Колонизация ЦВК	27.05	Нет
16*	Ж	645	4		28.05	Нет
17	Ж	484	6		29.05	Нет
18	Ж	1287	3		29.05	Нет
19	Ж	836	4		29.05	Нет
20	Ж	1180	3		30.05	Нет
21	М	1360	1		2 июн.	Нет

Примечание. * – больные, находившиеся в отделении вместе с пациентом № 1 с 07.04 по 16.04.

07.04 по 16.04. У всех впоследствии выявлена колонизация ЦВК и/или инфекция кровотока, обусловленная *C. parapsilosis*. Повторно возбудитель был выделен у четырех пациентов (19 %).

Высокие показатели кумулятивной инцидентности (23,3 на 100 пациентов) и плотности инцидентности (54,4 на 1000 катетеро-дней), а также отсутствие выделения возбудителя из других биоматериалов в период с 07.04 по 16.04 позволили выдвинуть гипотезу о контаминации растворов для внутривенного введения. Для ее проверки проведено когортное исследование, в котором

проанализированы все растворы для внутривенного введения ($n = 25$), применявшиеся у пациентов в период с 07.04 по 12.04. В качестве контроля изучены данные о вводимых растворах с 03.04 по 06.04. Установлено, что вероятным фактором передачи являлся 20%-й раствор глюкозы, применявшийся с 07.04 по 10.04 (рис. 1). В этот период времени его введение было ассоциировано с увеличением риска инфицирования и/или колонизации *C. parapsilosis* в 8,0–10,5 раза ($p < 0,05$).

Раствор 20%-й глюкозы промышленного изготовления применялся при приготовлении ин-

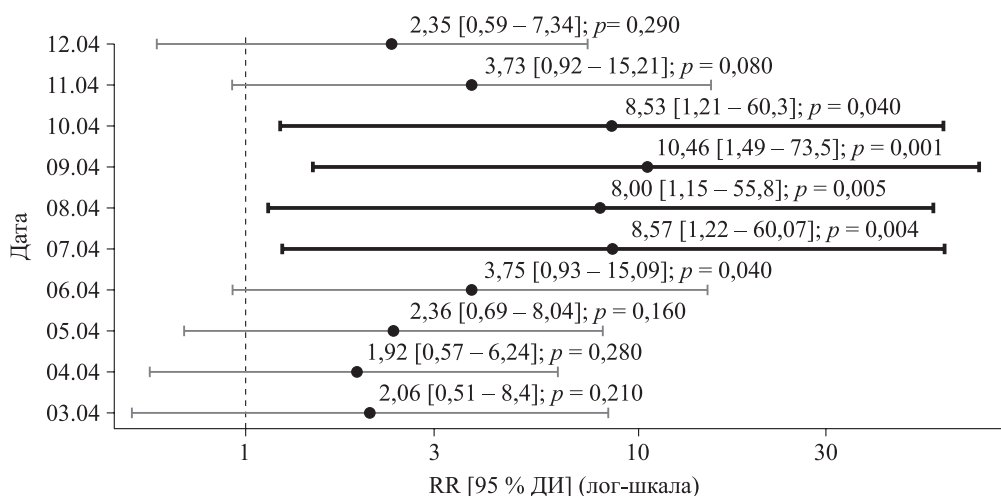


Рис. 1. Риск инфицирования *C. parapsilosis* у пациентов, получавших 20%-й раствор глюкозы, и контрольной группы в динамике по дням наблюдения. Полу жирным отмечены даты статистически значимых изменений (95 % ДИ не включает 1).

Fig. 1. Risk of *C. parapsilosis* infection in patients administered 20% glucose solution versus the control group during the observation period (by day). Dates of statistically significant changes are highlighted in black (95% confidence interval does not include 1)

фузий в ламинарных условиях. Микологические исследования растворов, катетеров, смывов с кожи, поверхностей и оборудования не выявили контаминации. Отсутствие положительных высевок, нарушений в работе стерилизующей аппаратуры, ухудшения эпидемической ситуации по другим микроорганизмам позволили исключить иные причины инфицирования. Дальнейшая передача возбудителя происходила контактно-бытовым путем, о чем свидетельствует снижение эпидемиологических показателей – кумулятивная инцидентность в постэкспозиционный период составила 3,8 случая на 100 пациентов, что в 6,1 раза меньше, чем в период активной вспышки (23,3 на 100 пациентов). Плотность инцидентности снизилась в 4,7 раза – с 54,4 до 11,6 случая на 1000 катетеро-дней.

Выделенные штаммы *C. parapsilosis* оказались устойчивыми к флуконазолу, что, вероятно, способствовало широкому распространению возбудителя среди новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (рис. 2). Для купирования вспышки были выполнены смена терапии с флуконазола на микафунгин, дополнительное обучение медицинского персонала, когортная изоляция, а также замена антисептика для обработки рук (вместо этилового спирта – комбинированное средство на основе изопропилового спирта, перекиси водорода и хлоргексидина биглюконата). Всем пациентам выполнена замена ЦВК в период

с 27.05 по 30.05, в ходе которой выявлено шесть новых случаев колонизации ЦВК *C. parapsilosis*. После реализации комплекса мероприятий зафиксировано прекращение новых случаев инфекций кровотока в течение 72 ч и колонизации катетеров в последующие 14 дней наблюдения. Полная динамика вспышки отражена на рис. 3.

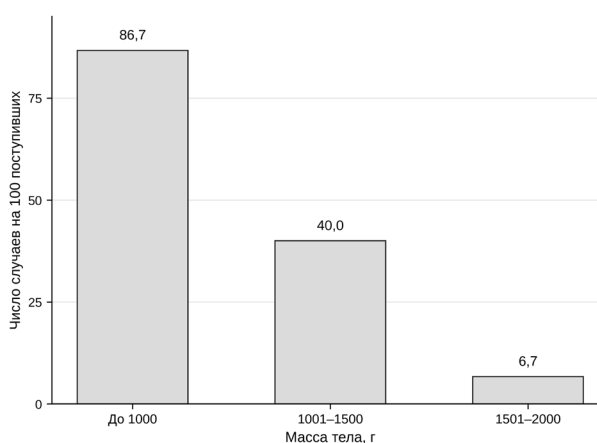


Рис. 2. Частота инфицирования *C. parapsilosis* новорожденных с различной массой тела при рождении

Fig. 2. Incidence of *C. parapsilosis* infection among newborns by birth weight

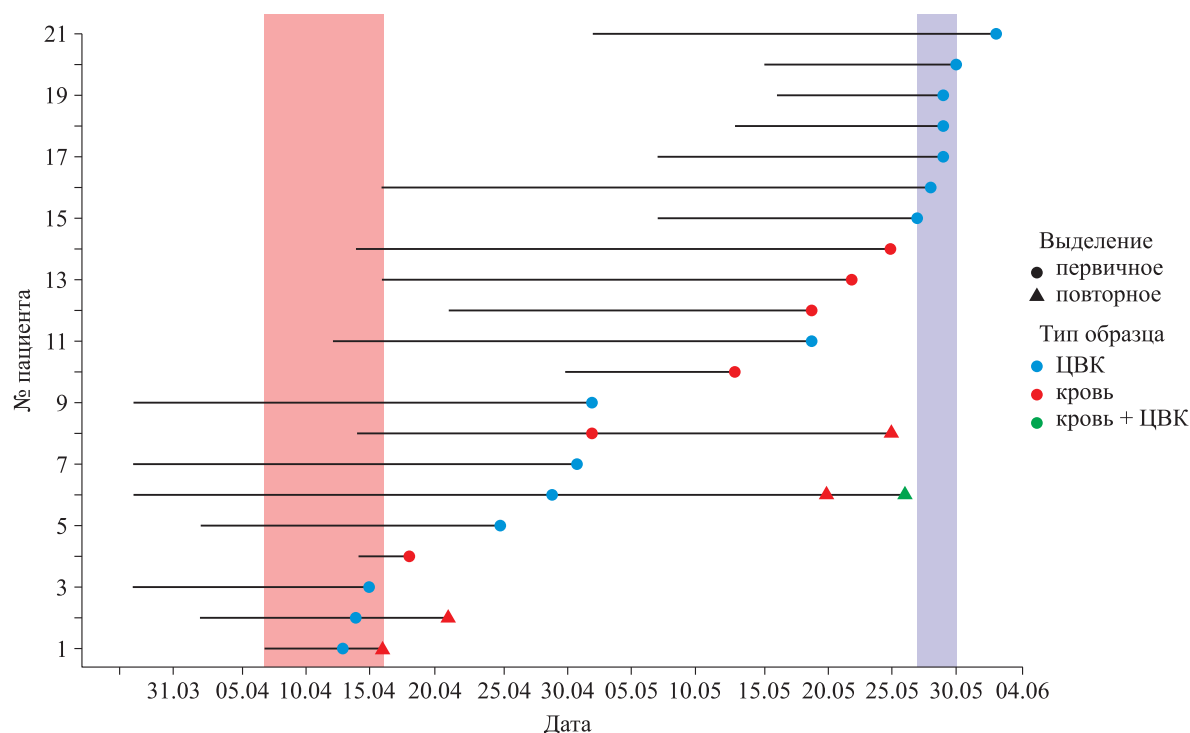


Рис. 3. Временная диаграмма вспышки *C. parapsilosis*: указаны даты с момента госпитализации до инфицирования/колонизации (линии), первичного и повторного выделения возбудителя (точки, цвет соответствует типу клинического материала), а также два ключевых события: период нахождения с индексным случаем (07.04–16.04, розовая зона) и проведение замены ЦВК (27.05–30.05, сиреневая зона)

Fig. 3. Timeline diagram of the *C. parapsilosis* outbreak with dates from hospitalization to infection/colonization (lines), initial and subsequent pathogen isolation (dots, color-coded by sample type), and two critical events: overlapping hospital stays with the index case (April 7–16, pink zone) and CVC replacement (May 27–30, lilac zone)

Обсуждение

Вспышка инфекций кровотока в ОРИТН, вызванная *C. parapsilosis*, вероятнее всего, началась с введения контаминированного раствора глюкозы, что подтверждается результатом когортного исследования. Наличие ЦВК является фактором риска кандидемии, вызванной *C. parapsilosis* [8], поскольку эти дрожжи способны формировать биопленки на поверхности ЦВК и других неорганических имплантатов [15]. Зрелые биопленки *C. parapsilosis* обеспечивают защиту от противогрибковых лекарственных средств и иммунного ответа хозяина, в частности, обеспечивая высокую устойчивость к азольным антимикотикам и амфотерицину В [16, 17]. Биопленки *C. parapsilosis* активно образуются в среде с высоким содержанием глюкозы и липидов, что объясняет связь инфекции с растворами для инфузий и коррелирует с увеличением частоты кандидемии, вызванной *C. parapsilosis* [16, 18]. Контаминированные растворы могут явиться причиной вспышек инвазивного кандидоза. Аналогичные

случаи описаны в литературе: И.И. Калинина и соавт. сообщили о вспышке кандидемии в отделении онкогематологии, источником которой стал контаминированный 4%-й раствор хлорида калия для внутривенного введения [19].

Контактно-бытовая передача широко задокументирована в различных исследованиях: ее основным фактором являются руки медицинского персонала [1, 20–23], с которых могут выделяться устойчивые к азолам *C. parapsilosis* [24]. Изоляты *Candida* spp., выделенные с рук медицинского персонала, характеризуются более высокой способностью к адгезии и биопленкообразованию на абиотических поверхностях [25]. В исследовании P.G.V. Alves et al. показано, что *Candida* spp. могут быть обнаружены на руках медицинского персонала даже после их гигиенической обработки гелем на основе 70%-го этанола [26]. Применение для обработки рук антисептиков комплексного состава обеспечивает большую эффективность в отношении дрожжевых грибов, и, вероятно, может способствовать купированию вспышек.

Помимо рук медицинского персонала, факторами передачи также могут выступать различные объекты больничной среды. Так, в исследовании A. Prigitano et al. дрожжи выявлены в 27,1 % смывов с объектов больничной среды, при этом наиболее часто встречались *C. parapsilosis* (42,8 %) и *C. glabrata* (*Nakaseomyces glabratus*) (28,6 %). Дрожжи были обнаружены вблизи кроватей пациентов и на поверхностях рабочих станций [27]. В другом исследовании идентичные штаммы *C. parapsilosis* выделены из образцов крови и салфеток для протирания поверхностей, кранов, раковин, операционного стола, луж в ванной, аппарата искусственной вентиляции легких и ультразвукового зонда [28]. Раковины и стоки раковин играют немаловажную роль в распространении *C. parapsilosis* [29, 30]. При расследовании одной из вспышек *C. parapsilosis* обнаружена в пластиковых контейнерах для временного хранения растворов для внутривенного введения у постели больного, в пластиковых пакетах, повторно используемых для транспортировки внутривенных лекарств, и в вате для дезинфекции внутривенных портов [31]. При этом показано, что *C. parapsilosis* сохраняется на объектах внешней среды до 14 дней [32]. Все это создает предпосылки для длительной внутрибольничной циркуляции возбудителя, ассоциированной с высокими рисками формирования вспышек инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в частности в ОРИТН.

Раннее удаление ЦВК снижает риск инфекций кровотока. Программы профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, предусматривающие обоснованную установку и своевременное удаление ЦВК, соблюдение правил асептики при работе с катетерами и регулярный аудит продолжительности их использования, способствуют снижению риска КАИК [3, 17]. Замена ЦВК у всех пациентов стала одним из ключевых мероприятий по купированию расследуемой вспышки.

Ограничением исследования являлась невозможность микологического исследования непосредственно использованных в период предполагаемой экспозиции 20%-х растворов глюкозы, что не позволило микробиологически подтвердить предполагаемый фактор передачи. В связи с отсутствием молекулярно-генетического типирования не было возможности оценить клональные связи между изолятами.

Заключение

Результаты эпидемиологического расследования указывают на вероятную роль контаминиро-

ванного 20%-го раствора глюкозы в возникновении вспышки с последующим распространением *C. parapsilosis* в ОРИТН контактно-бытовым путем. Купирование вспышки достигнуто после проведения комплекса мероприятий, включавшего замену ЦВК, когортную изоляцию пациентов, обучение медицинского персонала, замену антисептика для обработки рук и коррекцию антимикотической терапии.

Список литературы / References

1. Trofa D., Gácsér A., Nosanchuk J.D. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008;21(4):606–625. doi: 10.1128/CMR.00013-08
2. Franconi I., Rizzato C., Tavanti A., Falcone M., Lupetti A. Paradigm shift: *Candida parapsilosis sensu stricto* as the most prevalent *Candida* species isolated from bloodstream infections with increasing azole-non-susceptibility rates: Trends from 2015–2022 survey. *J. Fungi (Basel)*. 2023;9(10):1012. doi: 10.3390/jof9101012
3. Asogan M., Kim H.Y., Kidd S., Alastruey-Izquierdo A., Govender N.P., Dao A., Shin J.H., Heim J., Ford N.P., Gigante V., Sati H., Morrissey C.O., Alfenaar J.W., Beardsley J. *Candida parapsilosis*: A systematic review to inform the World Health Organization fungal priority pathogens list. *Med. Mycol.* 2024;62(6):myad131. doi: 10.1093/mmy/myad131
4. Sarvikivi E., Lyytikäinen O., Soll D.R., Pujol C., Pfaller M.A., Richardson M., Koukila-Kahkonen P., Luukkainen P., Saxen H. Emergence of fluconazole resistance in a *Candida parapsilosis* strain that caused infections in a neonatal intensive care unit. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43(6):2729–2735. doi: 10.1128/JCM.43.6.2729-2735.2005
5. Kilpatrick R., Scarrow E., Hornik C., Greenberg R.G. Neonatal invasive candidiasis: updates on clinical management and prevention. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2022;6(1):60–70. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00272-8
6. Rodríguez D., Almirante B., Cuenca-Estrella M., Rodríguez-Tudela J.L., Mensa J., Ayats J., Sanchez F., Pahissa A. Predictors of candidaemia caused by non-*albicans* *Candida* species: results of a population-based surveillance in Barcelona, Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010;16(11):1676–1682. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03208.x
7. Weimer K.E.D., Smith P.B., Puia-Dumitrescu M., Aleem S. Invasive fungal infections in neonates: a review. *Pediatr. Res.* 2022;91(2):404–412. doi: 10.1038/s41390-021-01842-7
8. Almirante B., Rodríguez D., Cuenca-Estrella M., Almela M., Sanchez F., Ayats J., Alonso-Tarres C., Rodríguez-Tudela J.L., Pahissa A. Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based

- surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J. Clin. Microbiol.* 2006;44(5):1681–1685. doi: 10.1128/JCM.44.5.1681-1685.2006
9. Hoenigl M., Seidel D., Sprute R., Cunha C., Oliverio M., Goldman G.H., Ibrahim A.S., Carvalho A. COVID-19-associated fungal infections. *Nat. Microbiol.* 2022;7(8):1127–1140. doi: 10.1038/s41564-022-01172-2
10. Denning D.W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect. Dis.* 2024;24(7):e428–e438. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00692-8
11. Pammi M., Holland L., Butler G., Gacser A., Bliss J.M. *Candida parapsilosis* is a significant neonatal pathogen: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013;32(5):e206–e216. doi: 10.1097/INF.0b013e3182863a1c
12. Zhang L., Xiao M., Watts M.R., Wang H., Fan X., Kong F., Xu Y.C. Development of fluconazole resistance in a series of *Candida parapsilosis* isolates from a persistent candidemia patient with prolonged antifungal therapy. *BMC Infect. Dis.* 2015;15:340. doi: 10.1186/s12879-015-1086-6
13. Ferrando G., Castagnola E. Prophylaxis of invasive fungal infection in neonates: A narrative review for practical purposes. *J. Fungi (Basel)*. 2023;9(2):164. doi: 10.3390/jof9020164
14. CLSI. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, 3rd ed. M27-A3. Clin. and Lab. Standards Institute. 2008.
15. Romera D., Toirac B., Aguilera-Correa J.J., García-Casas A., Mediero A., Jiménez-Morales A., Esteban J. A Biodegradable antifungal-loaded sol-gel coating for the prevention and local treatment of yeast prosthetic-joint infections. *Materials (Basel)*. 2020;13(14):3144. doi: 10.3390/ma13143144
16. Tóth R., Nosek J., Mora-Montes H.M., Gabaldon T., Bliss J.M., Nosanchuk J.D., Turner S.A., Butler G., Vágvolgyi C., Gácer A. *Candida parapsilosis*: from genes to the bedside. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019;32(2):e00111–e00118. doi: 10.1128/CMR.00111-18
17. Wijaya M., Halleyantoro R., Kalumpiu J.F. Biofilm: The invisible culprit in catheter-induced candidemia. *AIMS Microbiol.* 2023;9(3):467–485. doi: 10.3934/microbiol.2023025
18. Herek T.C., Menegazzo V.R., Ogaki M.B., Perini H.F., Maia L.F., Furlaneto M.C. Biofilm formation by blood isolates of *Candida parapsilosis sensu stricto* in the presence of a hyperglycidic solution at comparable concentrations of total parenteral nutrition. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2019;52: e20180182. doi: 10.1590/0037-8682-0182-2018
19. Калинина И.И., Литвинов Д.В., Веселова И.В., Пономарева Н.И., Шелихова Л.Н., Фоминых В.В., Клясова Г.А., Масчан А.А. Эпидемическая вспышка кандидемий, вызванных необычными видами *Candida non-albicans*: закономерности клинического течения и поиски источника. *Онкогематология*. 2011;6(1):39–44. doi: 10.17650/1818-8346-2011-6-1-39-44
20. Kalinina I.I., Litvinov D.V., Veselova I.V., Ponomareva N.I., Shelikhova L.N., Fominykh V.V., Klyasova G.A., Maschan A.A. Epidemic outbreak of candidemia caused by unusual types of *Candida non-albicans*: clinical course patterns and search for the source. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2011;6(1):39–44. [In Russian]. doi: 10.17650/1818-8346-2011-6-1-39-44
21. Keri V.C., Kumar A., Singh G., Xess I., Khan M.A., Rastogi N., Sahu M., Wig N. Fungal carriage on healthcare workers' hands, clothing, stethoscopes and electronic devices during routine patient care: a study from a tertiary care center. *J. Prev. Med. Hyg.* 2021;62(1):E170–E173. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1.1645
22. Delfino D., Scordino F., Pernice I., Lo Passo C., Galbo R., David A., Barberi I., Criseo G., Cascio A., Romeo O. Potential association of specific *Candida parapsilosis* genotypes, bloodstream infections and colonization of health workers' hands. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014;20(11):946–951. doi: 10.1111/1469-0691.12685
23. Posteraro B., Bruno S., Boccia S., Ruggiero A., Sanguinetti M., Romano S.V., Ricciardi G., Fadda G. *Candida parapsilosis* bloodstream infection in pediatric oncology patients: results of an epidemiologic investigation. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004;25(8):641–645. doi: 10.1086/502454
24. Silva V., Silva C., Silva C., Gacitúa R., Salas H., Guzmán N., Alburquenque C., Silva-Abello V. Hand carriage of yeast in student of medicine, nursing, and medical laboratory science: Impact of infection control measures. *Microorganisms*. 2024;12(9):1907. doi: 10.3390/microorganisms12091907
25. Thomaz D.Y., de Almeida J.N. Jr., Sejas O.N.E., Del Negro G.M.B., Carvalho G.O.M.H., Gímenes V.M.F., de Souza M.E.B., Arastehfar A., Camargo C.H., Motta A.L., Rossi F., Perlin D.S., Freire M.P., Abdala E., Benard G. Environmental Clonal Spread of Azole-Resistant *Candida parapsilosis* with Erg11-Y132F Mutation Causing a Large Candidemia Outbreak in a Brazilian Cancer Referral Center. *J. Fungi (Basel)*. 2021;7(4):259. doi: 10.3390/jof7040259
26. Sakita K.M., Faria D.R., Silva E.M.D., Toaldini-Valério F.K., Kioshima E.S., Svidzinski T.I.E., Bonfim-Mendonça P.S. Healthcare workers' hands as a vehicle for the transmission of virulent strains of *Candida* spp.: A virulence factor approach. *Microb. Pathog.* 2017;113:225–232. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.044
27. Alves P.G.V., Menezes R.P., Silva N.B.S., Faria G.O., Bessa M.A.S., de Araújo L.B., Aguiar P.A.D.F., Penatti M.P.A., Pedrosa R.D.S., Röder D.V.D.B. Virulence factors, antifungal susceptibility and molecular profile in *Candida* species isolated from

the hands of health professionals before and after cleaning with 70% ethyl alcohol-based gel. *J. Mycol. Med.* 2024;34(2):101482. doi: 10.1016/j.mycmed.2024.101482

27. Prigitano A., Perrone P.M., Esposto M.C., Carnevali D., de Nard F., Grimoldi L., Principi N., Cogliaiti M., Castaldi S., Romanò L. ICU environmental surfaces are a reservoir of fungi: species distribution in northern Italy. *J. Hosp. Infect.* 2022;123:74–79. doi: 10.1016/j.jhin.2022.02.006

28. Qi L., Fan W., Xia X., Yao L., Liu L., Zhao H., Kong X., Liu J. Nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* sensu stricto fungaemia in a neonatal intensive care unit in China. *J. Hosp. Infect.* 2018;100(4):246–252. doi: 10.1016/j.jhin.2018.06.009

29. Baba H., Kanamori H., Nakayama A., Sato T., Katsumi M., Chida T., Ikeda S., Seki R., Arai T., Kamai K., Tokuda K. A cluster of *Candida parapsilosis* displaying fluconazole-trailing in a neonatal intensive care unit successfully contained by multiple

infection-control interventions. *Antimicrob. Steward. Healthc. Epidemiol.* 2024;4(1):e86. doi: 10.1017/ash.2024.77

30. Kumar J., Eilertson B., Cadnum J.L., Whitlow C.S., Jencson A.L., Safdar N., Krein S.L., Tanner W.D., Mayer J., Samore M.H., Donskey C.J. Environmental contamination with *Candida* species in multiple hospitals including a tertiary care hospital with a *Candida auris* outbreak. *Pathog. Immun.* 2019;4(2):260–270. doi: 10.20411/pai.v4i2.291

31. DiazGranados C.A., Martinez A., Deaza C., Valderrama S. An outbreak of *Candida* spp. bloodstream infection in a tertiary care center in Bogotá, Colombia. *Braz. J. Infect. Dis.* 2008;12(5):390–394. doi: 10.1590/s1413-86702008000500009

32. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect. Dis.* 2006;6:130. doi: 10.1186/1471-2334-6-130

Сведения об авторах:

Любимова Анна Викторовна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0666-6068, e-mail: anna.lyubimova@szgmu.ru

Матвеева Екатерина Валерьяновна, ORCID: 0000-0002-6063-0974, e-mail: ekaterina_eva@mail.ru

Алексеев Андрей Юрьевич, ORCID: 0000-0003-1890-5329, e-mail: andrei.alekseev@szgmu.ru

Васильева Наталья Всеволодовна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-3693-5468,
e-mail: natalya.vasileva@szgmu.ru

Information about the authors:

Anna V. Liubimova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0666-6068,
e-mail: anna.lyubimova@szgmu.ru

Ekaterina V. Matveeva, ORCID: 0000-0002-6063-0974, e-mail: ekaterina_eva@mail.ru

Andrey Yu. Alekseev, ORCID: 0000-0003-1890-5329, e-mail: andrei.alekseev@szgmu.ru

Natalya V. Vasileva, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3693-5468,
e-mail: natalya.vasileva@szgmu.ru

Поступила в редакцию 30.10.2025

После доработки 19.01.2026

Принята к публикации 21.08.2026

Received 30.10.2025

Revision received 19.01.2026

Accepted 21.08.2026

Спектральные особенности ультрафиолетовой лазерно-индуцированной флуоресценции тканей глиобластомы человека

Н.А. Маслов¹, П.М. Ларионов², И.А. Рожин¹, В.В. Ступак², М.С. Селякова²,
Т.М. Терехова², И.А. Кирилова², А.А. Корыткин²

¹ Институт теоретической и прикладной механики им. С.А. Христиановича СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 4/1

² Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Резюме

Сегодня для интраоперационной диагностики злокачественных опухолей головного мозга широко используются различные флуоресцентные методы. Однако все они опираются на экзогенные флуорофоры. При этом аутофлуоресценция, возбуждаемая УФ-излучением, также может представлять интерес. Цель исследования – установление характерных спектров тканей глиобластом на основе ультрафиолетовой лазерной флуоресцентной спектроскопии. **Материал и методы.** Проведены морфологические и лазерные флуоресцентные исследования резецированных тканей глиобластом трех пациентов. Использовались микроскопия и морфометрия с окрашиванием гематоксилином и эозином. С помощью лазера с перестраиваемой длиной волны (210–290 нм) измерены матрицы возбуждения-эмиссии лазерно-индуцированной флуоресценции. **Результаты и их обсуждение.** Основанный на методе главных компонент статистический анализ (метод узких пиков) позволил определить спектры трех компонент, вносящих вклад во флуоресценцию образцов. Компоненты соответствуют различным формам триптофана, с максимумами интенсивности на длинах волн 315 и 330 нм, и соединительной ткани. Изучаемые первичные злокачественные опухоли головного мозга существенно неоднородны, однако отношение интенсивностей флуоресцирующих компонент различно для образцов с разным содержанием тканевых элементов – паренхимы опухоли, некроза паренхимы и стромы опухоли. **Заключение.** Спектральные изменения, связанные с флуоресценцией триптофана, количественно определяемые соотношением интенсивностей указанных компонент, могут использоваться в качестве нового биомаркера глиомы и послужить основой для разработки оптического малоинвазивного метода определения границ опухоли.

Ключевые слова: глиобластома, морфологический, молекулярно-генетический анализ, матрица возбуждения-эмиссии, лазерно-индуцированная флуоресценция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-22-20078) и при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области.

Автор для переписки. Маслов Н.А., e-mail: nmaslov@itam.nsc.ru

Для цитирования. Маслов Н.А., Ларионов П.М., Рожин И.А., Ступак В.В., Селякова М.С., Терехова Т.М., Кирилова И.А., Корыткин А.А. Спектральные особенности ультрафиолетовой лазерно-индуцированной флуоресценции тканей глиобластомы человека. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):141–148. doi: 10.18699/SSMJ20260515

Spectral features of ultraviolet laser-induced fluorescence in human glioblastoma tissues

N.A. Maslov¹, P.M. Larionov², I.A. Rozhin¹, V.V. Stupak², M.S. Selyakova²,
T.M. Terekhova², I.A. Kirilova², A.A. Korytkin²

¹ Khristianovich Institute of Theoretical and Applied Mechanics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 4/1

² Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyana of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Frunze st., 17

Abstract

Today, various fluorescent methods are widely used for intraoperative diagnosis of malignant brain tumors. However, all of them rely on exogenous fluorophores. Meanwhile, UV-induced autofluorescence may also be of interest. The aim of the study was to identify characteristic spectra of glioblastoma tissues using ultraviolet laser-induced fluorescence spectroscopy. **Material and Methods.** Morphological and laser fluorescence studies were conducted on resected glioblastoma tissues from three patients. Microscopy and morphometry with hematoxylin and eosin staining were employed. Using a tunable wavelength laser (210–290 nm), excitation-emission matrices of laser-induced fluorescence were measured. **Results and discussion.** Principal component analysis (narrow peak method) enabled the identification of three component spectra contributing to the fluorescence of the samples. These components correspond to different forms of tryptophan, with intensity maxima at wavelengths of 315 nm and 330 nm, and connective tissue. The primary malignant brain tumors studied were significantly heterogeneous; however, the ratio of the intensities of the fluorescent components differs for samples with varying tissue elements content – tumor parenchyma, necrotic parenchyma, and stromal elements. **Conclusions.** Spectral changes associated with tryptophan fluorescence, quantitatively determined by the ratio of the intensities of the above-described components, can be used as a new biomarker for glioma and may serve as the basis for developing an optical, minimally invasive method for determining tumor boundaries.

Key words: glioblastoma, morphological, molecular-genetic analysis, excitation-emission matrix, laser-induced fluorescence.

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

Financing. The research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 24-22-20078) with financial support from the Government of the Novosibirsk Region.

Correspondence author. Maslov N.A., e-mail: nmaslov@itam.nsc.ru

Citation. Maslov N.A., Larionov P.M., Rozhin I.A., Stupak V.V., Selyakova M.S., Terekhova T.M., Kirilova I.A., Korytkin A.A. Spectral features of ultraviolet laser-induced fluorescence in human glioblastoma tissues. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):141–148. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260515

Введение

Глиомы относятся к наиболее распространенному типу агрессивных первичных опухолей ЦНС, которые возникают из глиальных клеток-предшественников [1], характеризуются инфильтративной инвазией. Ежегодно заболевает 6 человек на 100 000 взрослого населения во всем мире [2]. В соответствии с последней принятой классификацией к группе «Диффузные глиомы у взрослых» относят астроцитому с мутацией в генах *IDH* (grade 2-4), олигодендроглиому с мутацией в генах *IDH* и ко-делецией 1p/19q (grade 2-3) и глиобластому без мутаций в генах *IDH* [3].

В настоящее время широкое распространение в хирургии глиобластом нашло применение 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) для флуоресцентного контроля резекции опухоли, что увеличило объем резекций глиом высокой степени злокачественности. Это повысило выживаемость пациентов и уменьшило риск прогрессирования заболевания. [4]. В то же время гистологический анализ края резекций нефлуоресцирующих тканей глиобластом, выполненный при сопоставле-

нии методов интраоперационной диагностики остатков опухолевой ткани (низкопольной МРТ и флуоресцентной навигации на основе 5-АЛК), показал, что в нефлуоресцирующих участках края резекции содержались опухолевые клетки в 87,5 %, или в 21 участке из 24 подозрительных по низкопольной МРТ у 11 из 12 пациентов, получивших хирургическое лечение глиобластом. Эти исследования определили, что даже применение флуоресцентной навигации на основе 5-АЛК для точной резекции не является гарантией полного удаления опухолевых тканей [5].

Наряду с использованием видимой части спектра 5-АЛК в хирургии глиом рассматриваются возможности использования спектральных характеристик продуктов биотрансформации 5-АЛК. Так, показано, что для точного определения границы новообразования необходима высокая плотность опухолевых клеток – не менее 30 %, что, учитывая инфильтративный характер опухолевой инвазии, встречается нечасто [6]. Поэтому поиск новых способов малоинвазивного интраоперационного контроля не теряет актуальности. Изучение возможностей метода спектроскопии

лазерно-индуцированной флуоресценции (ЛИФ) показало, что он позволяет регистрировать самые различные изменения тканей. К его основным достоинствам относится использование аутофлуоресценции тканей без введения экзогенных флуорофоров. С помощью УФ-излучения возбуждается флуоресценция различных флуорофоров одновременно и регистрируются относительные изменения их вкладов. Применение ЛИФ дает возможность диагностировать развитие вторичной катаракты из остаточного эпителия хрусталика, несмотря на небольшое количество эпителиальных клеток хрусталика. Чувствительности ЛИФ-спектроскопии оказалось достаточно для неинвазивной оценки регенерации костной ткани в условиях реактора. Метод позволяет осуществлять контроль процесса децеллюляризации для выделения эластичного матрикса ткани аорты. Возможность использовать малые дозы УФ-излучения сводит к минимуму потенциальный вред [7].

Наше исследование в области нейрохирургии злокачественных глиом ориентировано на поиск характерных спектров злокачественных глиом головного мозга на основе ультрафиолетовой лазерной флуоресцентной спектроскопии – анализе матриц возбуждения-эмиссии аутофлуоресценции тканей с использованием лазера, перестраиваемого в спектральном диапазоне от 210 до 290 нм. Создание малоинвазивного интраоперационного оптического метода, не требующего введения дополнительных красителей, может повысить качество резекции, минимизируя повреждение неповрежденных тканей мозга и в перспективе позволит добиться улучшения результатов лечения пациентов.

Материал и методы

Материалом для исследований послужили образцы ткани глиом головного мозга у трех пациентов, прооперированных по поводу супратенториальных глиом (маркированы как G1, G2 и G3). Образцы отбирали интраоперационно. Хирургическое лечение проводилось в отделении нейрохирургии ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России (ННИИТО). Все больные были старше 40 лет (средний возраст 57 лет).

Опухоль головного мозга диагностировали с помощью томографа Excelart Vantage (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Для контрастирования при проведении МРТ применялся омнискан. Объективизация оперативного вмешательства у всех больных обеспечивалась навигационной станцией Stealthstation

Treon Plus (Medtronic, США). Все манипуляции проводились с использованием операционного микроскопа OPMI Vario 33 (Carl Zeiss, Германия) с увеличением $\times 6 - \times 10$.

Оперативные вмешательства выполнялись в соответствии с зарегистрированной в ННИИТО технологией «Микрохирургическое удаление глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации» (разрешение ФС № 2011/312) и запатентованной процедурой интраоперационного забора биоптата глиомы [8]. При осуществлении оперативного доступа к опухоли под нейронавигационным контролем проводили трепанацию и вскрывали твердую мозговую оболочку. Затем в функционально незначимой области головного мозга под контролем нейронавигации намечали место и траекторию доступа к опухоли и выполняли энцефалотомию. На первом этапе, чередуя ультразвуковой и вакуумный аспиратор с биполярной коагуляцией, проводили внутреннюю декомпрессию опухоли с последующим ее удалением с периферии, при котором забирали несколько биоптатов глиобластомы в объеме не более 1 см³. После резекции опухоли выполняли гемостаз, герметичную пластику твердой мозговой оболочки аллотрансплантатом или имплантатом, реимплантировали костный трепанационный фрагмент, послойно ушивали кожный лоскут.

Материалом для ЛИФ-спектроскопии явились фрагменты резецированных тканей глиобластом, полученных интраоперационно, из ядра опухоли (G1 – 6 фрагментов, G2 – 5 фрагментов, G3 – 4 фрагмента). Их помещали в охлажденную среду DMEM и транспортировали для проведения ЛИФ-спектроскопии, время от момента резекции опухоли до начала проведения исследования составило около 2 ч. Образцы глиом фиксировали в 10%-м формалине (Биовитрум, Россия), отбирали по 3–4 образца из ядра опухоли и края резекции, после стандартной проводки (обезжизнение в изопропиловом спирте, пропитка парафином) готовили серийные срезы толщиной 5–7 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином, проводили генотипическое исследование и заключали под покровное стекло с использованием монтирующей среды «Витрогель» (Биовитрум) для морфологического и генотипического анализа. Патолого-анатомический диагноз опухолей устанавливал лицензированный патологоанатом. Микроскопию и морфометрический анализ выполняли с использованием микроскопа BX 51WI (Olympus Corporation, Япония) и программного пакета CellStandard. Для морфометрического анализа использовали объектив с увеличением $\times 20$, полученные изображения анализировали с

помощью виртуальной сетки с 25 равноудаленными пересечениями, в каждом из изучаемых наблюдений – по 30 полей зрения. Статистический анализ проводили по следующим структурным элементам – опухолевая паренхима, некроз опухолевой паренхимы, опухолевая строма; строма чаще была представлена сосудами микроциркуляторного русла. Результаты представляли в процентах от площади изучаемых препаратов.

Спектры ЛИФ изучали с помощью лазера с перестраиваемой длиной волны VIBRANT (HE) 355 II + UV (OPOTEK Inc., США). Образец помещали в кювету из нержавеющей стали, флуоресценцию регистрировали спектрометром Acton SpectraPro SP2300 с ПЗС-матрицей Pixis 256 (Princeton Instruments, США). Длины волн возбуждения сканировали в диапазоне от 210 до 290 нм с шагом 10 нм. Спектры флуоресценции регистрировали с разрешением 0,5 нм для каждой длины волны возбуждения. Подробное описание процедуры измерения и первичной обработки матриц возбуждения-эмиссии приведено в [9]. Матрицы нормировали на максимум интенсивности и представляли в виде каскадной диаграммы (рис. 1, а), в которой длина волны флуоресценции находится на горизонтальной оси, интенсивность излучения – на вертикальной оси, зависимость от длины волны возбуждения представлена диагональным сдвигом. Спектры эмиссии при использовании данного диапазона длин волн излучения состоят из множества широких спектральных полос, которые накладываются друг на друга. Прямой анализ спектров при этом практически

невозможен. Линейная регрессия также не дает адекватного результата, поскольку спектры некоторых флуорофоров, таких как триптофан, могут меняться в зависимости от их молекулярного окружения. Для анализа использовали модификацию метода главных компонент – метод узких пиков [10], который позволяет, используя статистические различия спектров, оценить спектры чистых флуорофоров, составляющих образцы.

Статистическую оценку результатов проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism 9.5.1 (Dotmatics, США). Для оценки характера распределения и однородности дисперсий полученных морфометрических и спектральных данных использовали критерии Шапиро – Уилка и Левене соответственно. Поскольку распределение морфологических данных отличалось от нормального, применяли непараметрический тест Краскела – Уоллиса. Распределения спектральных данных были однородными и нормальными, поэтому для их попарного сравнения использовали однофакторный дисперсионный анализ.

Результаты и их обсуждение

У всех трех пациентов верифицирована глиобластома, IDH1 (R132H) wildtype, Grade 4, ICD-O code 9440/3, с типичной гистологической картиной – выраженной клеточной и ядерной атипией, наличием атипичных митозов, пролиферацией эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, очаговыми и обширными некрозами (рис. 2). Анализ результатов морфометрических пока-

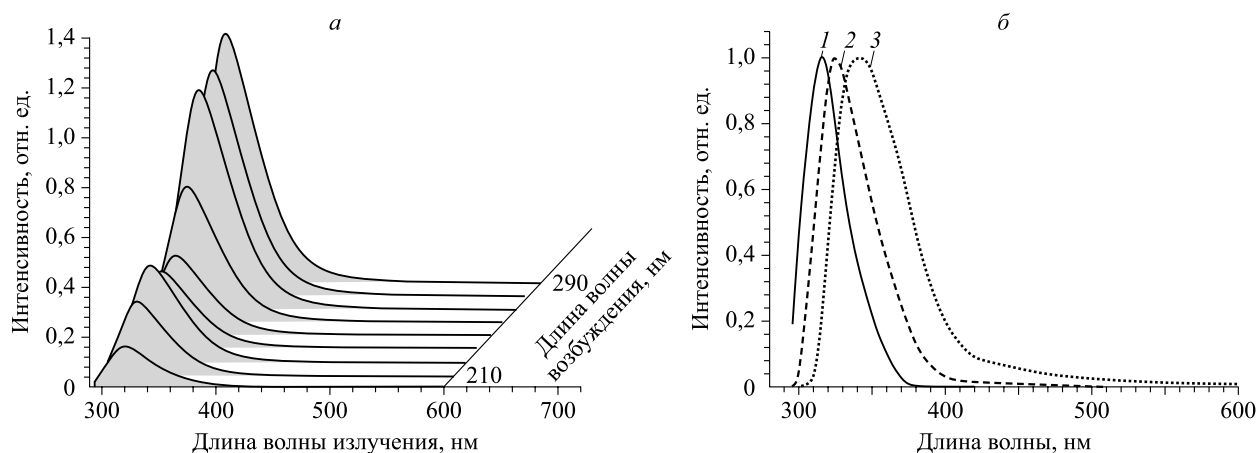


Рис. 1. Спектральные свойства ЛИФ: пример матрицы возбуждения-эмиссии (а) и компоненты спектров излучения, полученные методом узких пиков (указаны присвоенные им номера) (б)

Fig. 1. Spectral properties of the LIF: an example of the LIF excitation-emission matrix (a) and emission spectral components obtained using the narrow peak method (with assigned numbers) (b)

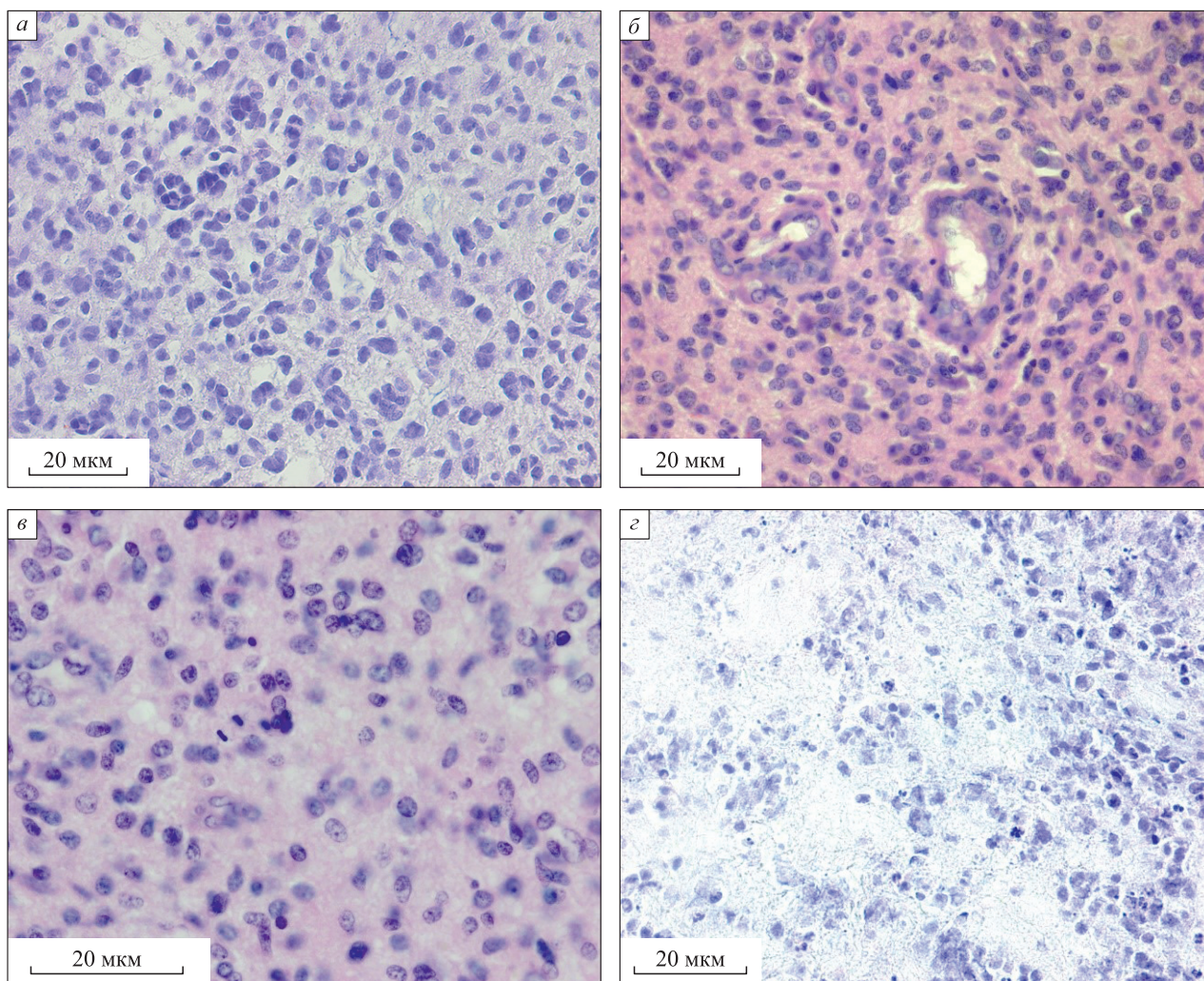


Рис. 2. Примеры микроскопии образцов глиобластомы (grade 4), окрашивание гематоксилином и эозином: значительная клеточность, представлена крупными полигональными клетками, с клеточной и ядерной атипией, атипичные митозы, объектив $\times 40$ (а); строма опухоли представлена сосудами микроциркуляторного русла с пролиферацией эндотелия, выраженная клеточная и ядерная атипия, объектив $\times 40$ (б); очаговые некрозы опухолевой паренхимы, клеточная и ядерная атипия, митозы, объектив $\times 60$ (в); обширные некрозы опухолевой паренхимы, глиобластома, объектив $\times 40$ (г)

Fig. 2. Microscopy examples of glioblastoma (grade 4) samples, hematoxylin-eosin staining: high cellularity with large polygonal cells, cellular and nuclear atypia, atypical mitoses, $40\times$ objective (a); tumor stroma with microvasculature vessels showing endothelial proliferation, pronounced cellular and nuclear atypia, $40\times$ objective (б); focal necrosis of tumor parenchyma, cellular and nuclear atypia, mitoses, $60\times$ objective (в); extensive necrosis of tumor parenchyma, glioblastoma, $40\times$ objective (г)

зателей глиобластом (рис. 3, а) показывает, что изучаемые первичные злокачественные опухоли головного мозга неоднородны, точнее – значительно различаются по представительству тканевых элементов, что позволило, ориентируясь на структурный вклад тканевых элементов, на первом этапе выделить преимущественно «паренхиматозный» вариант состояния тканей опухоли,

преимущественно «некротический» и промежуточный.

Спектры в матрице возбуждения-эмиссии (см. рис. 1, а) состоят из единственного пика, эффективность возбуждения и форма которого меняются при изменении длины волны лазерного излучения. С помощью метода узких пиков найдены компоненты, наилучшим образом представ-

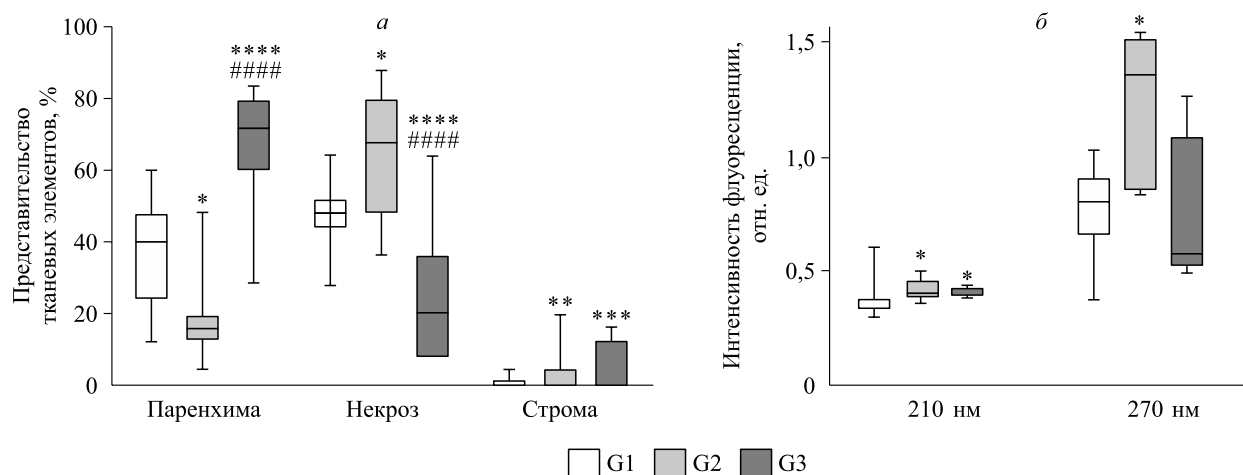


Рис. 3. Представительство структурных элементов глиобластом (а) и результатов ЛИФ-спектроскопии (отношения вкладов флуоресцирующих компонент: для длины волны возбуждения 210 нм – компоненты 3 и 2, для 270 нм – компоненты 1 и 2) (б); обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов G1 (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$, **** – при $p < 0,0001$) и G2 (##### – при $p < 0,0001$)

Fig. 3. Representation of structural components of glioblastomas (a) and LIF spectroscopy results (ratios of fluorescent component contributions: for an excitation wavelength of 210 nm – component 3 to 2; for 270 nm – component 1 to 2) (б); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ compared to patient G1, ##### $p < 0,0001$ compared to patient G2)

ляющие спектры излучения (рис. 1, б) – пики с максимумами на длинах волн излучения 315, 330 и 340 нм. Наиболее вероятный кандидат на роль флуорофоров 1 и 2 – аминокислота триптофан, спектр которого может меняться в зависимости от молекулярного окружения. Есть данные, что существует несколько дискретных форм, характерных для различных типов белка, в состав которых он входит [11]. В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что триптофан и продукты его метаболизма участвуют в онкологическом процессе, например при развитии новообразований, в том числе глиом головного мозга [12, 13]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием меченого метилированного триптофана показано его усиленное накопление в области глиом [14], и этот увеличенный транспорт аминокислоты в ткань опухоли, рассчитанный с помощью ПЭТ, может служить маркером ее пролиферативной активности [15]. В более поздних исследованиях рассматривают процессы катаболизма триптофана в качестве одного из механизмов иммуносупрессии опухоли как важного патогенетического звена опухолевого прогрессирования при злокачественных глиобластомах [16]. Таким образом, на сегодняшний день роль триптофана в процессах прогрессирования опу-

холей до конца не ясна, однако усиление его метаболизма несомненно и подтверждено рядом недавних работ, нацеленных на таргетное снижение катаболизма аминокислоты в глиобластомах [17]. Найденные спектральные формы триптофана могут послужить дополнительным инструментом при его изучении. Интересно, что подобные флуоресцирующие компоненты с теми же длинами волн максимумов и относительное изменение их вкладов наблюдаются и при другом типе патологии – разрыве церебральной аневризмы [18]. У компоненты 3 также присутствует длинноволновое плечо 420–500 нм, наличие которого может быть связано с флуоресценцией соединительных тканей [10]. Для сравнительного анализа вкладов компонент 1 и 3 нами выбраны оптимальные длины волн (рис. 3, б), нормировка осуществлялась на вклад компоненты 2 как доминирующей в большинстве спектров.

Представленные три образца демонстрируют статистически значимые различия как морфологических параметров, так и данных ЛИФ. При этом средние значения вклада компоненты 1 коррелирует с содержанием некротических тканей, что демонстрирует роль триптофана в онкологическом процессе, а вклад компоненты 3 коррелирует с содержанием стромальных элементов (см. рис. 3).

Заключение

Данное пилотное исследование показало, что ЛИФ-спектроскопия с лазером, перестраиваемым в диапазоне 210–290 нм, позволяет обнаруживать характерные спектры флуоресценции тканей злокачественных глиом, что было основной целью нашего исследования. Более того, спектральные характеристики ЛИФ различны для опухолей с различным структурным представителем тканевых элементов, а именно с преобладанием некротического, стромального или паренхиматозного вариантов, что сопряжено с перераспределением вкладов различных форм триптофана и компонент соединительной ткани. Полученные результаты открывают новые перспективы для диагностики, особенно в случаях, когда возможности стандартной флуоресценции 5-АЛК ограничены. Дальнейшие исследования должны быть направлены на валидацию метода на расширенной выборке с учетом обнаруженной морфологической и аутофлуоресцентной гетерогенности глиом и/или проведение модельных экспериментов с использованием культур клеток.

Список литературы / References

1. Sanai N., Alvarez-Buylla A., Berger M.S. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(8): 811–822. doi: 10.1056/nejmra043666
2. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Taphoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffietti R., Reifenberger G., Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021;18(3):170–186. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z
3. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., Кобяков Г.Л., Мацко М.В., Насхлеташвили Д.Р., Проценко С.А., Рыжова М.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачеств. опухоли.* 2023;13(3S2-1):113–140. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140
4. Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., Kobayakov G.L., Matsko M.V., Naskhletashvili D.R., Protsenko S.A., Ryzhova M.V. Practical guidelines for drug treatment of primary central nervous system tumors. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors.* 2023;13(3S-1):113–140. [In Russian]. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140
5. Sun R., Cuthbert H., Watts C. Fluorescence-guided surgery in the surgical treatment of gliomas: Past, present and future. *Cancers.* 2021;13(14):3508. doi: 10.3390/cancers13143508
6. Hauser S.B., Kockro R.A., Actor B., Sarnthein J., Bernays R.L. Combining 5-aminolevulinic acid fluorescence and intraoperative magnetic resonance imaging in glioblastoma surgery: a histology-based evaluation. *Neurosurgery.* 2016;78(4):475–483. doi: 10.1227/neu.0000000000001035
7. Suero Molina E., Black D., Walke A., Azemi G., D'Alessandro F., König S., Stummer W. Unraveling the blue shift in porphyrin fluorescence in glioma: The 620 nm peak and its potential significance in tumor biology. *Front. Neurosci.* 2023;17:1261679. doi: doi.org/10.3389/fnins.2023.1261679
8. Fatyukhina O.E., Kolokoltsova T.D., Troshkova G.P. Evaluation of the safety of laser-induced fluorescence on the model of human diploid cell culture. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2007;144(4):614–617. doi: 10.1007/s10517-007-0388-0
9. Ступак Е.В., Рабинович С.С., Ступак В.В., Колесников Н.Н., Титов С.Е., Ахмерова Л.Г., Веряскина Ю.А., Жимулев И.Ф. Способ интраоперационного забора биоптата глиомы и морфологически неизменной ткани головного мозга для молекулярно-генетических исследований. Пат. РФ №2651749; опублик. 23.04.2018.
10. Stupak E.V., Rabinovich S.S., Stupak V.V., Kolesnikov N.N., Titov S.E., Akhmerova L.G., Veryaskina Yu.A., Zhimulev I.F. Method for intraoperative biopsy sampling of glioma and morphologically unchanged brain tissue for molecular genetic studies. Patent RF №2651749; published 23.04.2018. [In Russian].
11. Maslov N.A. Error correction in excitation-emission matrices using principal component method. *Optoelectronics, Instrumentation and Data Processing.* 2025;61(2):236–242. doi: 10.3103/S8756699025700281
12. Tsibulskaya E., Maslov N. Decomposition of multi-component fluorescence spectra by narrow peak method based on principal component analysis. *Journal of Chemometrics.* 2021;35(6):e3343. doi: 10.1002/cem.3343
13. Reshetnyak Y.K., Burstein E.A. Decomposition of protein tryptophan fluorescence spectra into log-normal components. II. The statistical proof of discreteness of tryptophan classes in proteins. *Biophys. J.* 2001;81(3):1710–1734. doi: 10.1016/s0006-3495(01)75824-9
14. Adams S., Braid N., Bessesde A., Brew B.J., Grant R., Teo C., Guillemin, G.J. The kynurenine pathway in brain tumor pathogenesis. *Cancer Res.* 2012;72(22):5649–5657. doi: 10.1158/0008-5472.can-12-0549
15. Adams S., Teo C., McDonald K.L., Zinger A., Bustamante S., Lim C.K., Sundaram G., Braid N., Brew B.J., Guillemin G.J. Involvement of the kynurenine pathway in human glioma pathophysiology. *PloS One.* 2014;9(11):e112945. doi: 10.1371/journal.pone.0112945

14. Juhász C., Chugani D.C., Muzik O., Wu D., Sloan A.E., Barger G., Watson C., Shah A.K., Sood S., Ergun E.L., Mangner T.J., Chakraborty P.K., Kupsky W.J., Chugani H.T. In vivo uptake and metabolism of α -[^{11}C] methyl-L-tryptophan in human brain tumors. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2006;26(3):345–357. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600199

15. Juhász C., Chugani D.C., Barger G.R., Kupsky W.J., Chakraborty P.K., Muzik O., Mittal S. Quantitative PET imaging of tryptophan accumulation in gliomas and remote cortex: correlation with tumor proliferative activity. *Clin. Nucl. Med.* 2012;37(9):838. doi: 10.1097/rlu.0b013e318251e458

16. Zhai L., Bell A., Ladomersky E., Lauing K.L., Bollu L., Sosman J.A., Zhang B., Wu J.D., Miller S.D., Meeks J.J., Lukas R.V., Wyatt E., Doglio L., Schil-

tz G.E., McCusker R.H., Wainwright D.A. Immunosuppressive IDO in cancer: mechanisms of action, animal models, and targeting strategies. *Front. Immunol.* 2020;11:1185. doi: 10.3389/fimmu.2020.01185

17. Mohan A.A., Tomaszewski W.H., Haskell-Mendoza A.P., Hotchkiss K.M., Singh K., Reedy J.L., Fecci P.E., Sampson J.H., Khasraw M. Targeting Immunometabolism in Glioblastoma. *Front. Oncol.* 2021;11:696402. doi: 10.3389/fonc.2021.696402

18. Tsibulskaya E., Lipovka A., Chupakhin A., Dubovoy A., Parshin D., Maslov N. The relationship between the strength characteristics of cerebral aneurysm walls with their status and laser-induced fluorescence data. *Biomedicines*. 2021;9(5):537. doi: 10.3390/biomedicines9050537

Сведения об авторах:

Маслов Николай Анатольевич, д.ф.-м.н., ORCID: 0000-0003-1979-1976, e-mail: nmaslov@itam.nsc.ru

Ларионов Петр Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2147-0602, e-mail: PLarionov@niito.ru

Рожин Илья Алексеевич, e-mail: roil@bk.ru

Ступак Вячеслав Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1065-1248, e-mail: Vstupak@niito.ru

Селякова Мария Сергеевна, к.м.н., e-mail: mari.selykova@mail.ru

Терехова Татьяна Михайловна, e-mail: t.terekhova98@gmail.com

Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1911-9741, e-mail: IKirilova@niito.ru

Корыткин Андрей Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-9231-5891, e-mail: AKorytkin@niito.ru

Information about the authors:

Nikolay A. Maslov, doctor of physical-mathematical sciences, ORCID: 0000-0003-1979-1976, e-mail: nmaslov@itam.nsc.ru

Peter M. Larionov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2147-0602, e-mail: PLarionov@niito.ru

Ilya A. Rozhin, e-mail: roil@bk.ru

Vyacheslav V. Stupak, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1065-1248, e-mail: Vstupak@niito.ru

Maria S. Selyakova, candidate of medical sciences, e-mail: mari.selykova@mail.ru

Tatyana M. Terekhova, e-mail: t.terekhova98@gmail.com

Irina A. Kirilova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1911-9741, e-mail: IKirilova@niito.ru

Andrey A. Korytkin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9231-5891, e-mail: AKorytkin@niito.ru

Поступила в редакцию 13.11.2025

После доработки 18.12.2025

Принята к публикации 31.08.2026

Received 13.11.2025

Revision received 18.12.2025

Accepted 31.08.2026

Анализ фактического питания у работников металлообрабатывающего производства с учетом нарушения слуха

И.В. Заикина¹, В.Н. Долич¹, С.И. Мазиллов¹, Н.Е. Комлева^{1,2}, Т.А. Новикова¹,
В.Ф. Спирин^{1,2}, А.А. Чехонацкий²

¹ Саратовский медицинский научный центр гигиены Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора
410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а

² Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

На сегодня имеются данные о роли избыточного потребления простых углеводов, натрия, насыщенных жиров и дефицита в питании некоторых микронутриентов (магния, цинка, витаминов группы В, А, β-каротина) в развитии нарушений слуха. Цель исследования – анализ особенностей фактического питания работников металлообрабатывающего производства с учетом нарушения слуха. **Материал и методы.** В рамках поперечного исследования изучено фактическое питание у 206 работников металлообрабатывающего производства (мужчины) с учетом нарушения слуха. Были сформированы две группы наблюдения – лица с нарушением слуха и лица без нарушения слуха. Применяли метод 24-часового воспроизведения питания. **Результаты.** Установлена низкая приверженность принципам правильного питания среди обследуемых. У всех участников исследования отмечается недостаточное потребление белка, жиров, углеводов, клетчатки и избыточное потребление добавленного сахара. В суточном пищевом рационе большинства участников исследования в обеих группах наблюдения отмечается высокая частота несоответствия физиологическим нормам потребления белка, углеводов, клетчатки, витаминов, калия, магния, цинка, селена, йода, а также добавленного сахара, натрия. Среди всех участников исследования наблюдается дефицит потребления витамина D. В суточном пищевом рационе лиц с нарушением слуха по сравнению с группой лиц без его нарушения, статистически значимо преобладает дефицит кальция (100,0 и 93,2 % соответственно, $\chi^2 = 6,207$, $p < 0,013$) и цинка (96,6 и 87,3 % соответственно, $\chi^2 = 5,470$, $p < 0,019$). **Заключение.** В первичной профилактике нарушения слуха у работников металлообрабатывающего производства важная роль может принадлежать организации рационального питания, что необходимо учитывать при разработке программ, способствующих здоровому питанию.

Ключевые слова: фактическое питание, нутриенты, нарушение слуха, работники металлообрабатывающего производства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Мазиллов С.И., e-mail: smazilov@ya.ru

Для цитирования. Заикина И.В., Долич В.Н., Мазиллов С.И., Комлева Н.Е., Новикова Т.А., Спирин В.Ф., Чехонацкий А.А. Анализ фактического питания у работников металлообрабатывающего производства с учетом нарушения слуха. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(5):149–157. doi: 10.18699/SSMJ20260516

Analysis of dietary intake among metalworkers considering hearing impairment

I.V. Zaikina¹, V.N. Dolich¹, S.I. Mazilov¹, N.E. Komleva^{1,2}, T.A. Novikova¹, V.F. Spirin^{1,2},
A.A. Chekhonatskiy²

¹ *Saratov Hygiene Medical Research Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rospotrebnadzor*

410022, Saratov, Zarechnaya st., 1a

² *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia*

410012, Saratov, Bol'shaya Kazach'ya st., 112

Abstract

Currently, there is evidence that excessive consumption of simple carbohydrates, sodium, saturated fats and dietary deficiencies of certain micronutrients (magnesium, zinc, vitamins B, A, β -carotene) plays a role in the development of hearing loss. The objective of this study was to analyze the actual dietary patterns of metalworking workers, taking into account hearing loss. **Material and methods.** A cross-sectional study was conducted to examine the dietary intake of 206 male metalworkers with hearing impairment. Two observation groups were formed – individuals with hearing impairment and individuals without hearing impairment. A 24-hour food recall method was used. **Results.** Low adherence to the principles of healthy eating was established among the subjects. All study participants had insufficient consumption of protein, fat, carbohydrates, fiber and excessive consumption of added sugar. In the daily diet of the majority of study participants in both observation groups, a high frequency of non-compliance with physiological norms of consumption of protein, carbohydrates, fiber, vitamins, potassium, magnesium, zinc, selenium, iodine, as well as added sugar and sodium was noted. Deficient intake of vitamin D was observed among all study participants. In the daily diet of individuals with hearing impairment, compared to the group of individuals without hearing impairment, a statistically significant predominance of calcium deficiency was found (100.0 and 93.2 %, respectively, $\chi^2 = 6.207$, $p < 0.013$) and zinc (96.6 and 87.3 %, respectively, $\chi^2 = 5.470$; $p < 0.019$). **Conclusions.** Healthy nutrition may play a significant role in the primary prevention of hearing loss in metalworking workers, which should be considered when developing programs promoting healthy eating.

Key words: actual nutrition, nutrients, hearing impairment, metalworking workers.

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

Correspondence author. Mazilov S.I., e-mail: smazilov@ya.ru

Citation. Zaikina I.V., Dolich V.N., Mazilov S.I., Komleva N.E., Novikova T.A., Spirin V.F., Chekhonatskiy A.A. Analysis of dietary intake among metalworkers considering hearing impairment. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(5):149–157. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260516

Введение

Распространенность нарушения слуха, в том числе в структуре профессиональной заболеваемости, во всем мире до сих пор занимает одно из ранговых мест и характеризуется негативной тенденцией к росту [1, 2]. В 2019 г. потеря слуха наблюдалась у 1,57 млрд человек во всем мире [2], к 2050 г., по прогнозам, ее будут иметь 2,45 млрд человек, что на 50 % больше, чем в 2019 г. [2]. Потеря слуха ассоциируется со снижением качества жизни, когнитивными расстройствами, что представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире [3]. Развитие данной патологии сопряжено со множеством факторов, среди которых генетические, шумовое загрязнение среды обитания, хронические соматические заболевания, хронический стресс и образ жизни [4–7]. Весьма большой научный интерес представляет роль фактора питания в развитии и прогрессировании нарушений слуха [8, 9]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о роли избыточного потребления простых углеводов, натрия, насыщенных жиров и дефицита в пита-

нии некоторых микронутриентов (магния, цинка, витаминов группы B, A, β -каротина) в развитии слуховых нарушений [10, 11]. При этом связь питания с нарушением слуха требует накопления новых научных знаний. Высокая распространенность нарушений и потери слуха среди взрослого населения в Российской Федерации определяет актуальность исследований по изучению роли питания в развитии данной патологии с целью разработки и совершенствования эффективных стратегий сохранения здоровья среди различных категорий населения, в том числе лиц, подверженных профессиональному воздействию шума.

Цель исследования – анализ особенностей фактического питания работников металлообрабатывающего производства с учетом нарушения слуха.

Материал и методы

В рамках поперечного исследования обследованы 206 работников металлообрабатывающего производства. Все участники исследования – мужчины, их возраст составил 40 [27; 51] лет.

Критерии включения: мужчины, возраст от 20 до 60 лет; критерии исключения: в анамнезе заболевания и/или акустические травмы, влияющие на слух. Сформированы две группы наблюдения: I группа ($n = 88$) – лица с нарушением слуха; II группа ($n = 118$) – лица без нарушения слуха. Группы сопоставимы по возрасту. Нарушение слуха диагностировал врач-оториноларинголог на основании результатов аудиометрии.

Фактическое питание определяли с помощью метода 24-часового воспроизведения питания в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУН ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи с применением атласа порций продуктов и блюд. Для оценки количественного и качественного состава рациона применяли программу «Оптимальное питание, версия MyD 5.0», для сопоставления основных макро- и микронутриентов с нормами физиологических потребностей – Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.). Согласно МР 2.3.1.0253-21 участники исследования относились к III группе физической активности (коэффициент физической активности 1,9) – работники средней тяжести труда.

Для статистического анализа применяли STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов ($Me [Q1; Q3]$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (%), для оценки различий между группами использовали соответственно критерий Манна – Уитни и критерий Пирсона χ^2 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование проведено в соответствии с требованиями биоэтики после подписания информированного согласия участниками исследования (протокол № 16 локального этического комитета от 01.09.2022).

Результаты

Среди респондентов преобладает трехразовое питание. В качестве перекусов преимущественно потребляются промышленные кондитерские изделия и напитки (печенье, конфеты, газированные сладкие напитки). В суточном рационе ежедневно присутствуют мясо и промышленные мясные изделия у 92 % участников исследования,

зерновые – у 81 %, хлебобулочные изделия – у 90 %, овощи – у 30 %, фрукты – у 34 %, яйца – у 50 %, промышленные кондитерские изделия и сладкие напитки – у 92 %. В среднем 1-2 раза в месяц 90 % респондентов едят морскую рыбу, морепродукты; 3–4 раза в месяц 95 % участников исследования потребляют бобовые, 90 % – орехи.

Установлено несоответствие нормам физиологической потребности энергетической ценности суточного рациона (2500 и 2900–3250 ккал в сутки соответственно), потребления клетчатки (в 1,7 раза меньше нормы). У всех участников исследования установлено недостаточное потребление белка, жира, углеводов, клетчатки (табл. 1). Несмотря на то что потребление углеводов в обеих группах наблюдения ниже физиологических норм, рацион участников исследования с нарушением слуха содержит статистически значимо большее количество углеводов, что наиболее приближено к физиологической норме их потребления по сравнению с группой лиц без нарушения слуха. Сравнительный межгрупповой анализ потребления других макронутриентов не показал статистически значимых различий.

При оценке суточного рациона выявлено недостаточное потребление следующих микронутриентов: витаминов А, В1, В2, В12, С, D, Е, калия, селена и йода; избыточное потребление кальция, натрия, железа, фосфора, при этом потребление витамина В1 статистически значимо выше среди лиц с нарушением слуха (табл. 2). В литературе описаны результаты единичных экспериментальных исследований, свидетельствующих о роли дефицита тиамин в развитии дегенеративных изменений органа слуха и нейро-сенсорной тугоухости [12, 13]. Исходя из этого, полученные результаты являются парадоксальными, однако следует учитывать, что фактическое содержание витамина В1 в суточном рационе остается ниже физиологической нормы, что не позволяет сделать однозначного вывода о причинно-следственной связи между уровнем его потребления и нарушением слуха. Возможно, причина более высокого уровня потребления витамина В1 среди лиц с нарушением слуха связана с компенсаторной реакцией организма, направленной на поддержание функции слухового анализатора, что обуславливает бессознательную коррекцию диеты, целью которой является восполнение ускоренного расхода витамина В1 в условиях патогенетических изменений. Других статистически значимых в потреблении макро- и микронутриентов между группами наблюдения не обнаружено.

В суточном пищевом рационе большинства участников исследования в обеих группах на-

Таблица 1. Содержание макронутриентов, клетчатки и добавленного сахара в рационе питания работников металлообрабатывающего производства

Table 1. Assessment of macronutrients, fiber and added sugar in the diet of the workers of metalworking production

Макронутриенты	Норма физиологической потребности, г/сут	I группа (n = 88)	II группа (n = 118)	p
Белки, г	91–102	65,0 [55,0; 79,9]	68,7 [53,8; 91],0	0,385
Жиры, г	97–108	78,0 [58,0; 97,0]	67,6 [52,0; 90,6]	0,268
Насыщенные жиры, г	20–25	22,3 [15,7; 29,9]	18,6 [13,0; 26,0]	0,219
Углеводы, г	417–467	219,0 [163,0; 282,0]	188,0 [128,0; 244,0]	0,043
Клетчатка, г	72,5–81,3	11,4 [9,0; 15,0]	11,0 [7,3; 15,0]	0,354
Добавленный сахар, г	65–80	68,5 [49,0; 111,0]	61,0 [41,1; 86,8]	0,212

Таблица 2. Содержание основных витаминов, макро- и микроэлементов в суточном рационе питания работников металлообрабатывающего производства

Table 2. Content of essential vitamins, macro- and microelements in the daily diet of the workers of metalworking production

Витамины, макро- и микроэлементы	Нормы физиологической потребности	I группа (n = 88)	II группа (n = 118)	p
Витамин А, мг	0,9	0,42* [0,28; 0,65]	0,36* [0,14; 0,50]	0,066
Витамин В1, мг	1,5	0,80* [0,68; 1,00]	0,61* [0,44; 0,90]	0,034
Витамин В2, мг	1,8	0,80* [0,60; 1,11]	0,80* [0,54; 1,08]	0,396
Витамин В3, мг	20	19,8 [13,9; 24,9]	20 [14,1; 26,9]	0,919
Витамин В6, мг	2	1,2* [0,8; 1,6]	1,1* [0,7; 1,5]	0,350
Витамин В12, мкг	3	2,04* [1,05; 4,60]	1,83* [0,87; 4,20]	0,566
Витамин С, мг	100	27,4* [17,0; 48,0]	39,2* [15,2; 66,0]	0,510
Витамин D, мкг	15	0,87* [0,25; 2,00]	0,69* [0,16; 1,80]	0,354
Витамин Е, мг	10	8,10* [6,19; 15,10]	7,56* [5,30; 11,00]	0,295
Натрий, мг	1300	3464** [2902; 4247]	3366** [2218; 4851]	0,642
Кальций, мг	1000	406* [355; 603]	419* [302; 606]	0,734
Железо, мг	10	21,4** [17,2; 27,1]	18,0** [13,5; 2,05]	0,051
Калий, мг	3500	2042* [1643; 2701]	2098* [1598; 2925]	1,000
Магний, мг	420	272 [199; 328]	236,5 [153; 299]	0,175
Фосфор, мг	700	1054** [790; 1194]	926** [718; 1243]	0,467
Цинк, мг	12	6,0 [4,8; 8,2]	6,0 [4,0; 8,4]	0,774
Селен, мкг	70	15,2* [6,0; 26,0]	13,2* [5,2; 23,0]	0,577
Йод, мкг	150	40* [27; 56]	42* [23; 62]	0,894

Примечание. * – ниже нормы физиологической потребности, ** – выше нормы физиологической потребности.

блюдения отмечается высокая частота несоответствия физиологическим нормам потребления белка, углеводов, клетчатки, витаминов, калия, магния, цинка, селена, йода, а также добавленного сахара, натрия (табл. 3). Среди всех участников исследования отмечается дефицит потребления витамина D. Результаты сравнительного анализа показали, что в суточном пищевом рационе лиц с нарушением слуха статистически значимо чаще встречается дефицит кальция и цинка, реже – избыток белка, жиров, недостаточное потребление углеводов и дефицит железа. Более высокая частота встречаемости дефицита железа в рационе участников исследования без нарушения слуха не согласуется с результатами других исследований, свидетельствующих о негативном влиянии недостаточного потребления железа на функцию органа слуха [14]. С другой стороны, наличие дефицита железа в суточном рационе питания не обязательно сопровождается его дефицитом в организме. Для более достоверной оценки связи дефицита железа с нарушением слуха важно учитывать биодоступность железа, получаемого

с пищей, в частности, важным критерием может являться оценка содержания ферритина в сыворотке крови, отражающего запас железа в организме.

Обсуждение

При оценке фактического питания участников исследования установлено преобладание трехразового режима приема пищи, что признается более физиологичным, но может обеспечивать необходимую энергетическую ценность только в том случае, если каждый прием пищи является сбалансированным. У большинства участников исследования уровень энергопотребления оказался значительно ниже (20 % у лиц I группы и 35–40 % у респондентов II группы от суточного энергопотребления) рекомендованных значений с учетом их индекса физической активности. Не исключено, что полученные результаты могут быть обусловлены погрешностью применяемого метода, при этом в научных публикациях обсуждался тот факт, что при оценке рациона методом

Таблица 3. Отклонения содержания макро- и микронутриентов в рационе питания среди работников металлообрабатывающего производства, %

Table 3. Deviations in the content of macro- and micronutrients in the diet among workers of metalworking production, %

Макронутриенты, микронутриенты	I группа (n = 88)	II группа (n = 118)	p
Недостаток белка	61,4	55,9	0,434
Избыток белка	0,0	6,8	0,013
Недостаток углеводов	76,1	94,1	<0,001
Избыток жиров	3,4	12,7	0,019
Недостаток жиров	40,9	50,0	0,195
Избыток насыщенных жиров	26,1	22,9	0,590
Недостаток клетчатки	88,6	89,8	0,784
Избыток добавленного сахара	79,5	76,3	0,577
Дефицит витамина А	40,9	50,0	0,195
Дефицит витаминов группы В	44,3	53,4	0,198
Дефицит витамина С	46,6	43,2	0,630
Дефицит витамина D	100,0	100,0	1
Дефицит витамина Е	38,6	50,0	0,105
Избыток натрия	96,6	93,2	0,287
Дефицит кальция	100,0	93,2	0,013
Дефицит железа	5,7	22,9	0,001
Дефицит цинка	96,6	87,3	0,019
Дефицит калия	88,6	90,7	0,632
Дефицит магния	88,6	86,4	0,639
Дефицит селена	96,6	97,5	0,714
Дефицит йода	94,3	96,6	0,426

24-часового воспроизведения питания возможно занижение значений энергопотребления и белковой нагрузки на 5–10 % [15, 16]. Кроме того, в ходе исследования установлено, что респонденты зачастую затрудняются оценить размер порций, несмотря на предоставляемый атлас размеров продуктов и порций, и это может искажать результаты.

Обращает на себя внимание неадекватный уровень потребления овощей и фруктов в целом среди всех респондентов, этим может объясняться выявленный недостаток потребления углеводов и, соответственно, клетчатки, что вполне согласуется с данными других исследований [17]. Характерно, что сбор данных осуществлялся не в летний период, в то время как сезонность может влиять на количество потребления продуктов, насыщенных клетчаткой. Следует отметить вероятность отличий рационов в разные дни, например, будни и выходные, которая в итоге, влияя на результат среднего потребления различных питательных веществ, диктует целесообразность производить оценку питания в течение нескольких суток, что не представлялось возможным в рамках настоящего исследования.

Недостаточное потребление клетчатки (менее 20 г/сутки) характерно для современного питания взрослого населения и является неблагоприятным фактором, так как роль клетчатки в сохранении здоровья определяется дозой и имеет большое значение в профилактике различных заболеваний [18–20]. Следует обращать внимание на данный факт в том числе и по той причине, что овощи, фрукты являются источниками антиоксидантов, роль которых важна для восприимчивости слуха к воздействию шума (производственного, городского, бытового) [21]. По некоторым данным, у лиц с достаточным потреблением растительной пищи риск развития слуховых расстройств также значимо ниже [22].

Из дефицитных продуктов среди всех обследуемых лиц отмечены рыба и морепродукты, бобовые, орехи и молочная продукция, что согласуется с данными других авторов [17] и может отражаться на количестве потребления важных для здоровья нутриентов (белка, полиненасыщенных жирных кислот, йода). Обсуждается, что ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, способствуя улучшению липидного профиля и снижению воспаления, могут сохранять кохлеарную микроциркуляцию [23]; употребление рыбы чаще двух раз в неделю может быть связано с более низким риском потери слуха во взрослом периоде [24]. Однако большинство исследований являлось экспериментальным, что, несомненно, требует клинического подтверждения и накопления

новых научных знаний. Регулярное присутствие промышленных мясных изделий в пищевом рационе взрослого населения перегружает его насыщенными жирами, что может способствовать повреждению митохондрий, развитию апоптоза и неблагоприятным образом сказывается на слухе [25, 26]. Суточный рацион питания респондентов характеризуется низким уровнем содержания основных витаминов и минеральных веществ, что не противоречит общей тенденции в питании населения [27].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о низкой приверженности принципам правильного питания среди обследуемых. Несоответствие состава их суточного рациона физиологическим потребностям в макро- и микронутриентах способно влиять на основные процессы метаболизма, создавая предпосылки как для системных нарушений в организме, так и для нарушений на уровне органа слуха. Так, пищевой рацион, содержащий избыточное количество жиров, углеводов, добавленного сахара, а также недостаточное количество белка, может иметь связь с риском нарушения и потери слуха [9, 28]. Разнообразие в питании в течение всей жизни уменьшает вероятность формирования нарушения и потери слуха в более зрелом возрасте [29]. Учитывая важную роль в регуляции метаболических процессов витаминов, цинка, селена, йода, калия, железа, фосфора, кальция, можно полагать, что выявленный их дефицит в рационе питания может оказывать неблагоприятное влияние на поддержание оптимального гомеостаза в организме и создавать дополнительные условия, приводящие к поражению органа слуха, особенно у лиц, подвергающихся воздействию шума (производственного, городского, бытового).

Заключение

У работников мужского пола выявлено несоответствие состава суточного рациона физиологическим потребностям в макро- и микронутриентах, что может усугублять влияние профессиональных факторов, в том числе шума, создавая предпосылки для нарушения состояния здоровья. Установленные нарушения обосновывают целесообразность проведения дальнейшего изучения в рамках лонгитюдных исследований, направленных на изучение связи между фактическим питанием и нарушением слуха с учетом дополнительных факторов риска (степень нарушения слуха, коморбидность, использование аудионаушников, воздействие производственного и городского шума, стаж работы в условиях превышения предельно допустимого уровня шума,

применение средств индивидуальной защиты на рабочих местах и пр.), необходимых для получения качественно новых данных по изучаемой проблеме.

Список литературы / References

1. Гарипова Р.В., Сафина К.Р., Нигматуллина Г.Р. Структура профессиональной заболеваемости крупного машиностроительного предприятия. *Мед. труда и пром. экол.* 2019;59(9): 596–597. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-596-597
2. Garipova R.V., Safina K.R., Nigmatullina G.R. Structure of occupational morbidity of employees of a large machine-building enterprise. *Meditisina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2019;59(9):596–597. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-596-597
3. GBD 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021;397:996–1009. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00516-X
4. Trott M., Smith L., Xiao T., Veronese N., Koyanagi A., Jacob L., Lopez-Sanchez G.F., Barnett Y., Pardhan S. Hearing impairment and diverse health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2021;133(19-20): 1028–1041. doi: 10.1007/s00508-021-01893-0
5. Ahmadmehrabi S., Brant J., Epstein D.J., Ruckenstein M.J., Rader D.J. Genetics of postlingual sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2021;131(2):401–409. doi: 10.1002/lary.28646
6. Мулдашева Н.А., Каримова Л.К., Шайхлисламова Э.Р., Волгарева А.Д., Фагамова А.З., Шаповал И.В. Оценка риска для здоровья работающих в условиях шума, превышающего предельнодопустимые уровни. *Мед. труда и экол. человека.* 2022;1:193–205. doi: 10.24411/2411-3794-2022-10113
7. Muldasheva N.A., Karimova L.K., Shaikhislamova E.R., Volgareva A.D., Fagamova A.Z., Shapoval I.V. Health risk assessment of workers exposed to noise exceeding limits. *Meditisina truda i promyshlennaya ekologiya = Occupational health and human ecology.* 2022;1:193–205. [In Russian]. doi: 10.24411/2411-3794-2022-10113
8. Панкова В.Б., Вильк М.Ф., Зибарев Е.В., Федина И.Н. К вопросу учета новых факторов в патогенезе профессиональной потери слуха (на примере работников транспорта). *Мед. труда и пром. экол.* 2022;62(8):488–500. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-8-488-500
9. Pankova V.B., Vilk M.F., Zibarev E.V., Fedina I.N. On the issue of taking into account new factors in the pathogenesis of occupational hearing loss (on the example of transport workers). *Meditisina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2022;62(8):488–500. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-8-488-500
10. Саливончик Е.И. Нейросенсорная тугоухость у коморбидного пациента с сердечно-сосудистой патологией: на пути к персонификации. *Рецепт.* 2024;27(3):365–379. doi: 10.34883/PI.2024.27.3.001
11. Salivonchik E.I. Sensorineural hearing loss in a comorbid patient with cardiovascular pathology: towards personification. *Retsept = Recipe.* 2024;27(3):365–379. [In Russian]. doi: 10.34883/PI.2024.27.3.001
12. Almazán-Catalán J., Morais-Moreno C., Puga Giménez de Azcárate A.M., Partearroyo Cediell T. Impact of nutrition on hearing loss. *Nutr. Hosp.* 2024;41(Spec No3):49–51. doi: 10.20960/nh.05458
13. Chen H.L., Tan C.T., Wu C.C., Liu T.C. Effects of diet and lifestyle on audio-vestibular dysfunction in the elderly: A literature review. *Nutrients.* 2022;14(22):4720. doi: 10.3390/nu14224720
14. Puga A.M., Pajares M.A., Varela-Moreiras G., Partearroyo T. Interplay between nutrition and hearing loss: state of art. *Nutrients.* 2018;11(1):35. doi: 10.3390/nu11010035
15. Choi Y.H., Miller J.M., Tucker K.L., Hu H., Park S.K. Antioxidant vitamins and magnesium and the risk of hearing loss in the US general population. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99(1):148–155. doi: 10.3945/ajcn.113.068437
16. Shi Y., Li J., Chen X., Li N., Yang S., Li Y., Zhou M. Diagnosis of a patient with severe sensorineural hearing loss as the initial symptom caused by novel compound heterozygous variant in *SLC19A2* gene. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2025;91(4):101581. doi: 10.1016/j.bjorl.2025.101581
17. Gür Ö.E., Yılmaz N.D.S., Ensari N., Senirli R.T., Gulmez Z.D., Kaya O.T.C., Sirvanci S., Danışman B., Derin N., Yılmaz M.D. Effect of perinatal and postnatal thiamine deficiency on auditory pathway of the Wistar-Albino rats. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2023;89(2):305–312. doi: 10.1016/j.bjorl.2022.10.053
18. Sun A.H., Wang Z.M., Xiao S.Z., Li Z.J., Zheng Z., Li J.Y. Sudden sensorineural hearing loss induced by experimental iron deficiency in rats. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 1992;54(5):246–250. doi: 10.1159/000276307
19. Subar A.F., Kipnis V., Troiano R.P., Midthune D., Schoeller D.A., Bingham S., Shambaugh C.O., Trabulsi J., Runswick S., Ballard-Barbash R., Sunshine J., Schatzkin A. Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: the OPEN study. *Am. J. Epidemiol.* 2003;158(1):1–13. doi: 10.1093/aje/kwg092
20. Kim E.K., Fenyi J.O., Kim J.H., Kim M.H., Yean S.E., Park K.W., Oh K., Yoon S., Ishikawa-Takata K., Park J., Kim J.H., Yoon J.S. Comparison of total energy intakes estimated by 24-hour diet recall with total energy expenditure measured by the dou-

bly labeled water method in adults. *Nutr. Res. Pract.* 2022;16(5):646–657. doi: 10.4162/nrp.2022.16.5.646

17. Кузьмин С.В., Русаков В.Н., Сетко А.Г. Оценка состояния фактического питания населения Российской Федерации. *Гигиена и сан.* 2024;103(1):58–66. doi: 10.47470/0016-9900-2024-103-1-58-66

Kuzmin S.V., Rusakov V.N., Setko A.G. Assessment of the state of actual nutrition in the population of the Russian Federation. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2024;103(1):58–66. [In Russian]. doi: 10.47470/0016-9900-2024-103-1-58-66

18. Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., Горный Б.Э., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Шишкова В.Н. Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2021;20(5):273–334. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2952

Drapkina O.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., Gorniy B.E., Dadaeva V.A., Drozdova L.Yu., Shishkova V.N. 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

19. Veronese N., Solmi M., Caruso M.G., Gianluzzi G., Osella A.R., Evangelou E., Maggi S., Fontana L., Stubbs B., Tzoulaki I. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018;107(3):436–444. doi: 10.1093/ajcn/nqx082

20. Заикина И.В., Комлева Н.Е., Микеров А.Н., Чехонацкий А.А., Чернышкова Е.В., Карпов С.М. Роль фактического питания в профилактике неинфекционных заболеваний. *Мед. Вестн. Сев. Кавказа.* 2021;16(2):227–232. doi: 10.14300/mnnc.2021.16053

Zaikina I.V., Komleva N.E., Mikerov A.N., Chikhonatsky A.A., Chernyshkova E.V., Karpov S.M. Importance of actual nutrition in the prevention of non-infectious diseases. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus.* 2021;16(2):227–232. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2021.16053

21. Emami S.F. Hearing and diet (narrative review). *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*

2024;76(1):1447–1453. doi: 10.1007/s12070-023-04238-7

22. Song X., Tian Z., Jiang K., He K., Huang Y., Hu C., He X., Jin L., Tao Y. Associations between plant-based dietary patterns and sensory impairments among chinese older adults: based on the chinese longitudinal healthy longevity survey. *Gerontology.* 2024;70(10):1042–1054. doi: 10.1159/000540611

23. Tang T.H., Hwang J.H., Yang T.H., Hsu C.J., Wu C.C., Liu T.C. Can nutritional intervention for obesity and comorbidities slow down age-related hearing impairment? *Nutrients.* 2019;11(7):1668. doi: 10.3390/nu11071668

24. Rahimi V., Tavanai E., Falahzadeh S., Ranjbar A.R., Farahani S. Omega-3 fatty acids and health of auditory and vestibular systems: a comprehensive review. *Eur. J. Nutr.* 2024;63(5):1453–1469. doi: 10.1007/s00394-024-03369-z

25. Rodrigo L., Campos-Asensio C., Rodríguez M.Á., Crespo I., Olmedillas H. Role of nutrition in the development and prevention of age-related hearing loss: A scoping review. *J. Formos. Med. Assoc.* 2021;120(1):107–120. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.011

26. Du Z., Yang Y., Hu Y., Sun Y., Zhang S., Peng W., Zhong Y., Huang X., Kong W. A long-term high-fat diet increases oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in the inner ear of D-galactose-induced aging rats. *Hear. Res.* 2012;287(1-2):15–24. doi: 10.1016/j.heares.2012.04.012

27. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. *Вопр. питания.* 2018;87(4):62–68. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10043

Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Vitamin status of adult population of the Russian Federation: 1987–2017. *Voprosy pitanya = Problems of Nutrition.* 2018;87(4):62–68. [In Russian]. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10043

28. Shen X., Chen X., Chen X., Li Z., Lin J., Huang H., Xie R., Li Y., Zhu Y., Zhuo Y. Association of vision and hearing impairment and dietary diversity among the oldest old in China: findings from the Chinese longitudinal healthy longevity survey. *BMC Public Health.* 2024;24(1):1997. doi: 10.1186/s12889-024-19482-x

29. Gonçalves L.F., de Paiva K.M., Machado M.J., Fontanelli R.C.F., Cigana L.B., Haas P. Association of hearing loss and eating habits in the older population. *Am. J. Lifestyle Med.* 2023;19(3):361–367. doi: 10.1177/15598276231216392

Сведения об авторах:

Заикина Инна Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru

Долич Владимир Николаевич, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru

Мазилев Святослав Игоревич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@yandex.ru

Комлева Наталия Евгеньевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru

Новикова Тамара Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1463-0559, e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Спирин Владимир Федорович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2987-0099, e-mail: vlad.spirin2011@yandex.ru

Чехонацкий Андрей Анатольевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3327-1483, e-mail: fax-1@yandex.ru

Information about the authors:

Inna V. Zaikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru

Vladimir N. Dolich, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru

Svyatoslav I. Mazilov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@yandex.ru

Nataliia E. Komleva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru

Tamara A. Novikova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1463-0559,
e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Vladimir F. Spirin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2987-0099, e-mail: vlad.spirin2011@yandex.ru

Andrey A. Chekhonatskiy, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3327-1483, e-mail: fax-1@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.10.2025

После доработки 18.02.2026

Принята к публикации 18.08.2026

Received 29.10.2025

Revision received 18.02.2026

Accepted 18.08.2026

ПАМЯТИ
ПОЛЯКОВА ЛЬВА МИХАЙЛОВИЧА
(01.01.1947 — 20.09.2026)



20 сентября 2026 г. ушел из жизни Лев Михайлович Поляков – заведующий лабораторией медицинской биотехнологии НИИ биохимии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, доктор медицинских наук, профессор, один из ветеранов Сибирского отделения РАМН, стоявший у истоков формирования сибирской медицинской биохимии. Основным направлением научных исследований Льва Михайловича было изучение липопротеиновой регуляции внутриклеточного метаболизма, регуляторных и транспортных функций нативных и рекомбинантных липо(апо)протеинов с целью создания новых препаратов и средств их доставки в органы и ткани, разработка методов детекции аполипотеинов.

Л.М. Поляков родился 1 января 1947 г. в г. Тогучине Новосибирской области. В 1971 г. окончил лечебный факультет Новосибирского государственного медицинского института. В 1971–1980 гг. – младший научный сотрудник, в 1980–1989 гг. – старший научный сотрудник лаборатории биохимии Института клинической и экспериментальной медицины СФ АМН СССР

(ИКЭМ). В 1975 г. окончил аспирантуру по специальности «биохимия». С 1989 по 1999 г. – заведующий лабораторией медицинской биотехнологии, с 2000 по 2013 г. – заместитель директора, в 2013–2015 гг. – врио директора НИИ биохимии СО РАН. В 2015–2026 гг. – заведующий лабораторией медицинской биотехнологии НИИ биохимии СО РАМН (в последующем СО РАН, ФИЦ ФТМ).

В 1977 г. Л.М. Поляков успешно защитил кандидатскую диссертацию «Роль глюкокортикоидов в регуляции липопротеинов сыворотки крови в субэкстремальных и экстремальных состояниях» по специальности «биохимия», в 1996 г. – докторскую диссертацию «Липопротеины плазмы крови – транспортная система для биологически активных веществ и ксенобиотиков» по специальностям «биохимия», «патофизиология». В 2004 г. ему присвоено ученое звание профессора по специальности «биохимия».

Л.М. Поляков впервые выявил особенности механизмов действия разных классов липопротеинов (ЛП) на продукцию стероидных гормонов в надпочечниках и сформировал научное направ-

ление по изучению ЛП плазмы крови как универсальной транспортной системы организма, обеспечивающей связывание и доставку в клетки биологически активных веществ и ксенобиотиков через механизм рецепторно-обусловленного эндоцитоза. Он также впервые системно изучил широкий спектр веществ, образующих комплексы с ЛП и проникающих вместе с ними внутрь клеток, и показал перспективность использования аполипопротеина А-I в качестве переносчика цитостатиков в опухолевые клетки, что открывает перспективы его применения в онкологии

Л.М. Поляков – автор более 230 научных публикаций, 8 патентов и авторских свидетельств на изобретение. Им подготовлено 6 кандидатов и 2 доктора наук. Л.М. Поляков являлся членом проблемной комиссии 05.53 по биохимии, молекулярной биологии и биотехнологии Межведомственного научного совета СО РАМН № 56 по изучению медико-биологических проблем

Сибири, Крайнего Севера и Дальнего Востока, заместителем председателя, затем председателем диссертационного совета при НИИ биохимии СО РАМН (затем СО РАН), членом диссертационного совета при Институте региональной патологии и патоморфологии СО РАМН.

За многолетний добросовестный труд Л.М. Поляков награжден почетными грамотами мэрии г. Новосибирска, губернатора Новосибирской области, президента РАМН и почетным знаком «Отличник здравоохранения СССР», ему присвоено звание заслуженного деятеля науки Новосибирской области.

Льва Михайловича отличали глубокая интеллигентность, профессиональная компетентность, доброжелательность и простота в общении. Светлая память о нем навсегда сохранится в сердцах коллег, учеников и всех, кто имел честь работать рядом.

Ученики, коллеги по работе.

Подписано в печать 29.10.2026. Выход в свет 30.10.2026. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 18,6. Уч.-изд. л. 16,45. Тираж 20 экз. Заказ № 228. 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