

Свидетельство о регистрации СМИ: рег. № 1086 от 7.12.1990 г., зарегистрировано Государственным Комитетом СССР по печати. В запись о регистрации СМИ внесены изменения Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций рег. номер ПИ № ФС77-84858 от 21.03.2023 г.

Адрес редакции:

125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
ФГБНУ «НИИОПП», к. 379

E-mail: path.physiol@yandex.ru

Сайт: www.pfiet.ru

Издатель:

ФГБНУ «НИИОПП»,
125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
E-mail: niiovp@mail.ru

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК России для публикации значимых результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

Двухлетний импакт-фактор по версии РИНЦ на 2024 г.: 0,560

Подписной индекс по каталогам: «Урал-Пресс»: 71456

Формат издания: 205×265 мм
Печать: цифровая
Тираж 100 экз.

Осуществляется также адресная рассылка электронной версии журнала профильным организациям в стране и за рубежом

Выпускающий редактор

Н.Ю. Клишина

Редактор 1-й категории *О.С. Никольская*
Технический редактор *Д.В. Кирьянов*

Сдано в набор 29.06.2026

Подписано к печати 02.06.2026

Опубликовано 30.06.2026

Отпечатано: ООО «Мегаполис-Принт»

Адрес типографии:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д 78, корп.1

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе и в электронных СМИ, возможны только с письменного разрешения издателя. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

© Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 2026.

ISSN 0031-2991

Пат. физиол. и экспер. тер.
2026. Том 70. № 2, 1–205.

ISSN 0031-2991



9 770031 299001

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Российское научное общество патофизиологов

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 1957 г.

Том 70 № 2 • 2026

Апрель – Июнь

Главный редактор:

А.М. Дыгай, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва

Заместители главного редактора:

Л.И. Колесникова, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НЦПЗСРЧ», Иркутск

С.Г. Морозов, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва

Ответственный секретарь:

Т.В. Давыдова, д.м.н., ФГБНУ «НИИОПП», Москва

Редакционная коллегия:

В.М. Баранов, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», ФМБА, Москва
Т.Д. Власов, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург
М.М. Галагудза, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург
С.В. Грачев, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва
И.С. Гушчин, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

М.А. Даренская, д.б.н., проф., ФГБНУ «НЦПЗСРЧ», Иркутск

Г. Дауни, д.б.н., проф., Университет Северного Техаса, Форт-Уэрт, Техас, США

С.И. Колесников, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

А.А. Кубатиев, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва

А.В. Кубышкин, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь

Д.А. Кудлай, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Н.Е. Кушлинский, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва

П.Ф. Литвицкий, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

Р. Маллет, д.м.н., проф., Университет Северного Техаса, Форт-Уэрт, Техас, США

О. Мацуо, д.б.н., проф., Университет Киндай, Хигасиосака, Япония

Г.В. Порядин, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Р. Сьюелл, д.б.н., проф., Университет Кардиффа, Кардифф, Великобритания

О.И. Уразова, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СибГМУ, Томск

О.В. Шамова, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург

Б.Г. Юшков, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУН «ИИФ УрО» РАН, Екатеринбург

М.Ю. Яковлев, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва

К.Н. Ярыгин, чл.-корр. РАН, д.б.н., проф., ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», Москва

Редакционный совет:

И.Н. Боголепова, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НЦ неврологии», Москва

Ю.Ю. Бяловский, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РязГМУ», Рязань

О.И. Гурина, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», Москва

О.М. Драпкина, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ ТПМ», Москва

А.Д. Дурнев, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва

В.П. Куликов, д.м.н., проф., ООО «АМИ ПДО», Барнаул

В.П. Михайлов, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ», Ярославль

Д.Б. Никитюк, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

В.Г. Овсянников, д.м.н., проф., РостГМУ, Ростов-на-Дону

М.В. Осиков, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «ЮУГМУ», Челябинск

Д.А. Сычев, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва

А.А. Чурин, д.м.н., проф., Томский НИМЦ РАН «НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга», Томск

В.Н. Шабалин, акад. РАН, д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИОПП», Москва

Media Registration Certificate:
reg. No. 1086 dated 7.12.1990, registered
by the USSR State Press Committee.
The record of media registration
has been amended by the Federal Service
for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass
Communications – registration number PI
No. FS77-84858 dated 21.03.2023

Mailing address:
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315,
Russian Federation,
FSBSI «IGPP», Room 379

E-mail: path.physiol@yandex.ru
Home page: www.pfiet.ru

Publisher:
FSBSI «IGPP», Baltiyskaya str., 8,
Moscow, 125315, Russian Federation
E-mail: niiopp@mail.ru

The Journal is Included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals and Publications, recommended by the Higher Attestation Commission of Russia for publication of significant results of the theses of applicants for a PhD and DSc degrees.

Two-year impact factor
according to RSCI on 2024 was 0,560

Subscription Index in «Ural Press»:
71456

Publication format: 205×265 mm
Printing: Digital Circulation: 100 copies

The electronic version of the journal is
also sent to specialized organizations in
the country and abroad

Issuing editor *N.Yu. Klishina*
Editor of 1st category *O.S. Nokolskaya*
Technical Editor *D.V. Kiriyanov*

Sent into set on 29.06.2026
Signed for publication on 02.06.2026
Published on 30.06.2026

Printed: LLC «Megapolis-Print»
Printing house address:
Leningradsky Prospekt, 78, bild. 1,
125315, Moscow, Russian Federation

Reprinting and use journal materials in
any form, including electronic media, only
possible with written permission of the
publisher. The responsibility for the content
of advertising publications is on the adver-
tisers exclusively.

©Federal State Budgetary Scientific
Institution «Institute of General Pathology
and Pathophysiology», 2026.

ISSN 0031-2991

Pat Fiziol Eksp Ter
2026. Vol. 70. No 2. 1–205.

ISSN 0031-2991



9 770031 299001

Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology
and Pathophysiology»
Russian Scientific Society of Pathophysiologists

PATOLOGICHESKAYA FIZIOLOGIYA I EKSPERIMENTAL'NAYA TERAPIYA

Pathological physiology and experimental therapy
Quarterly reviewed science and practical journal
Published since 1957

Vol. 70 № 2 • 2026

April – June

Editor-in-chief:

*A.M. Dygay, Acad. RAS, DSc, Prof., Inst. of General Pathology and Pathophysiology,
Moscow, Russia*

Deputy chief editors:

*L.I. Kolesnikova, Acad. RAS, DSc, Prof., Scientific Center for Family Health
and Human Reproduction, Irkutsk, Russia*

*S.G. Morozov, Corr. M. of RAS, DSc, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Moscow, Russia*

Executive editor:

T.V. Davydova, DSc, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

Editorial Board:

*V.M. Baranov, Acad. RAS, DSc, Prof., «A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center» of the FMBA
of Russia, Moscow, Russia*

*T.D. Vlasov, DSc, Prof., «First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova»,
St. Petersburg, Russia*

*M.M. Galagudza, DSc, Prof., Corr. Member of RAS, «NMRC named after V.A. Almazov», St. Petersburg,
Russia*

S.V. Grachev, Acad. RAS, DSc, Prof., First Mos. State Med. Univ., Moscow, Russia

I.S. Gushchin, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., Institute of Immunology, Moscow, Russia

M.A. Darenskaya, DSc, Prof., Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

H. Downey, PhD, Prof., University of North Texas, Fort Worth (TX), USA

S.I. Kolesnikov, Acad. RAS, DSc, Prof., Moscow State University, Moscow, Russia

A.A. Kubatiev, Acad. RAS, DSc, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

A.V. Kubyshkin, DSc, Prof., «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», Simferopol, Russia

D.A. Kudlay, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., Institute of Immunology, Moscow, Russia

N.E. Kushlinskiy, «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin», Moscow, Russia

P.F. Litvitskiy, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., First Mos. State Med. Univ., Moscow, Russia

R. Mallet, PhD, Prof., University of North Texas, Fort Worth (TX), USA

O. Matsuo, PhD, Prof., Kindai University, Higashiosaka, Japan

G.V. Poryadin, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., «Pirogov National Research Med. Univ.», Moscow, Russia

R. Sewell, PhD, Prof., Cardiff University, Cardiff, UK

O.I. Urazova, DSc, Prof., Corr. Member of RAS, Sib. State Med. University, Tomsk

O.V. Shamova, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

*B.G. Yushkov, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch
of the RAS, Ekaterinburg, Russia*

M.Yu. Yakovlev, MD, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

*K.N. Yarygin, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., «Research Institute of Biomedical Chemistry named after
V.N. Orekhovich», Moscow, Russia*

Advisory Committee:

I.N. Bogolepova, Acad. RAS, DSc, Prof., Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia

Yu.Yu. Byalovskiy, DSc, Prof., Ryazan State Med. University, Ryazan, Russia

*O.I. Gurina, Corr. Member of RAS, DSc, Prof., NMRC of Psychiatry and Narcology
named after V.P. Serbsky, Moscow*

O.M. Drapkin, Acad. RAS, MD, Prof., «NMRC of Therapy and Preventive Medicine», Moscow

*A.D. Durmev, Acad. of RAS, DSc, Prof., FRC of original and promising Biomedical and Pharmaceutical
Technologies, Moscow*

V.P. Kulikov, DSc, Prof., Altai Med. Inst. of Postgraduate Education, Barnaul, Russia

V.P. Mikhailov, DSc, Prof., Yaroslavl State Med. University, Yaroslavl, Russia

D.B. Nikityuk, Acad. RAS, DSc, Prof., FRC Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

V.G. Ovsyannikov, DSc, Prof., Rostov State Med. University, Rostov-na-Donu, Russia

M.V. Osikov, DSc, Prof., South Ural State Med. University, Chelyabinsk, Russia

D.A. Sychev, Acad. of RAS, DSc, Prof., FGBOU DPO «RMANPO», Moscow, Russia

*A.A. Churin, DSc, Tomsk National Research Medical Center «Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine
named after E.D. Goldberg», Tomsk, Russia*

V.N. Shabalin, Acad. RAS, MD, Prof., Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Оригинальные исследования

Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Давыдова Т.В.

Влияние антител к глутамату на содержание BDNF и GDNF в структурах головного мозга мышей C57BL/6 при интраназальном введении нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка A β ₂₅₋₃₅. 5

Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А.

Неонатальное действие ингибитора дипептидил-пептидазы-IV дипротина А нарушает сенсомоторную реактивность и кратковременное привыкание у взрослых крыс 12

Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Никитина О.А., Марьяня А.Ю., Баирова Т.А., Бельских А.В., Карачева А.Н., Колесников С.И., Беляева Е.В., Колесникова Л.И.

Некоторые параметры антиоксидантного статуса у женщин, употребляющих алкоголь в разные сроки беременности 24

Дерюгина А.В., Пичугин В.В., Богуш А.В., Данилова Д.А., Полозова А.В., Таламанова М.Н., Жилиев С.А., Пахомов И.А., Князева Е.А., Бричкин Ю.Д.

Динамика перекисного окисления липидов при пороках клапанов сердца у кардиохирургических больных на фоне комбинированной антиоксидантной стратегии 36

Доронькина А.С., Жаворонок И.П., Михальчук А.Л., Счастливая Н.И., Рудак А.А.

Антиноцицептивные эффекты этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот и их композиции (1:1) у крыс с экспериментальным артритом 48

Макарова М.В., Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Клевцов С.А.

Содержание ростовых факторов в плазме крови в процессе репаративного остеогенеза у крыс с метаболическим синдромом. 56

Бокарева А.А., Бурдённый А.М., Лукина С.С., Филиппова Е.А., Логинов В.И., Брага Э.А.

Роль полиморфных маркеров генов днРНК GAS5, MEG3 и SNHG16 в регуляции их экспрессии при раке молочной железы. 64

Боровская Т.Г., Щемерова Ю.А., Корнеева Е.Г., Зайко А.В., Чиждова А.В., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Минакова М.Ю., Гольдберг В.Е.

Экспериментальное исследование антигенотоксических свойств простагенина в клетках тестикулярной ткани методом ДНК-комет 75

Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Елецкая Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Плотникова Ю.К., Рычкова Л.В.

Роль полиморфизма гена CYP3A4 в биотрансформации лекарств у детей при антиретровирусной терапии 85

Ордашев Х.А., Белевич С.Б., Цымбал А.А., Белевич С.С., Явльева К.Х., Костич М.Ж., Морган Б.И., Гончакова И.В., Яковлевич В., Селифанов А.А., Галимов К.Ш.

Патогенетическое обоснование коморбидности сердечно-сосудистой системы при апикальном периодонтите в эксперименте. 96

Original research

Vetrile L.A., Zakhrova I.A., Davydova T.V.

The effect of antibodies to glutamate on the content of BDNF and GDNF in the brain structures of C57BL/6 mice upon intranasal administration of the neurotoxic fragment of β -amyloid protein A β ₂₅₋₃₅

Khlebnikova N.N., Krupina N.A.

The neonatal effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibitor diprotin A disrupts sensorimotor reactivity and short-term habituation in adult rats

Semenova N.V., Novikova E.A., Nikitina O.A., Maryanyan A.Yu., Bairova T.A., Belskikh A.V., Karacheva A.N., Kolesnikov S.I., Belyaeva E.V., Kolesnikova L.I.

Some parameters of antioxidant status in women who uses alcohol at different stages of pregnancy

Deryugina A.V., Pichugin V.V., Bogush A.V., Danilova D.A., Polozova A.V., Talamanova M.N., Zhilyaev S.A., Pakhomov I.A., Knyazeva E.A., Brichkin Yu.D.

Dynamics of lipid peroxidation in cardiac valve defects in cardiac surgery patients against the background of a combined antioxidant strategy

Doronkina A.S., Zhavoronok I.P., Mikhail'chuk A.L., Schastnaya N.I., Rudak A.A.

Antinociceptive effects of ethanolamides of palmitic and stearic acids and their composition (1:1) in rats with experimental arthritis

Makarova M.V., Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Klevtsov S.A.

Content of growth factors in blood plasma in reparative osteogenesis in rats with metabolic syndrome

Bokareva A.A., Burdennyi A.M., Lukina S.S., Filippova E.A., Loginov V.I., Braga E.A.

Polymorphic markers of lncRNA genes GAS5, MEG3, and SNHG16 affecting their expression levels in breast cancer

Borovskaya T.G., Shchemerova Yu.A., Korneeva E.G., Zaiko A.V., Chizhova A.V., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kuchin A.V., Minakova M.Yu., Goldberg V.E.

Experimental study of the antigenotoxic properties of prostagenin testicular tissue cells using the DNA comet method

Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Eleckaya T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Plotnikova Yu.K., Rychkova L.V.

The role of polymorphism of the CYP3A4 gene in biotransformation of drugs in children with antiretroviral therapy

Ordashev Kh.A., Bolevich S.B., Tsymbal A.A., Bolevich S.S., Yavlieva K.Kh., Kostic M.Zh., Morgan B.I., Gonchakova I.V., Jakovljević V., Selifanov A.A., Galimov K.Sh.

Pathogenetic justification of cardiovascular comorbidity in apical periodontitis in an experiment

Иванов А.Н., Ленгерт Е.В., Савкина А.А., Ермаков А.В., Кирязи Т.С. Эффективность мультитаргетных гелей с различным соотношением антибактериальных и противовоспалительных компонентов в коррекции экспериментального пародонтита	107	Ivanov A.N., Lengert E.V., Savkina A.A., Ermakov A.V., Kiriyaizi T.S. The effectiveness of multitarget gels with different ratios of antibacterial and anti-inflammatory components in the correction of experimental periodontitis	
Какалов С.М., Габитов М.В., Крюков И.А., Долгих В.Т., Лобанов А.В., Гребенчиков О.А. Нейропротекторные свойства хлорида лития на модели неонатально ишемии-гипоксии.	117	Kakalov S.M., Gabitov M.V., Kriukov I.A., Dolgikh V.T., Lobanov A.V., Grebenchikov O.A. Neuroprotective properties of lithium chloride in a model of neonatal ischemia-hypoxia	
Лушников К.В., Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Полевая С.А., Кашехлебов К.Ю., Рудакова У.В., Мелерзанов А.В., Ведунова М.В. Эффекты аудиовизуальной стимуляции мозга в диапазоне альфа-частот у пациентов с неврологическими нарушениями	126	Lushnikov K.V., Fedotchev A.I., Bondar A.T., Polevaya S.A., Kashekhlebov K.Yu., Rudakova U.V., Melerzanov A.V., Vedunova M.V. Effects of audiovisual brain stimulation in the alpha frequency range in patients with neurological disorders	
Пятченков М.О., Кудрявцев И.В., Щербakov Е.В., Серебрякова М.К., Дорожук К.С., Крюков Е.В. Влияние метаболитов кишечных бактерий на субпопуляционный состав Т-хелперов 17 типа у больных, получающих лечение программным гемодиализом. .	135	Pyatchenkov M.O., Kudryavtsev I.V., Shcherbakov E.V., Serebryakova M.K., Doroshchuk K.S., Kryukov E.V. Effect of gut microbiota-derived metabolites on T-helper 17 cells profile in patients on maintenance hemodialysis	
Соломенников А.В., Арсениев Н.А., Барыкина А.А., Янкина И.В. Метод определения отличительных функциональных свойств нейтрофилов, влияющих на костный обмен в персональных наблюдениях.	146	Solomennikov A.V., Arseniev N.A., Barykina A.A., Yankina I.V. Method for determining distinctive functional properties of neutrophils affecting bone metabolism in personal observations	
Будаева М.В., Мелерзанов А.В., Нуждин А.Ю., Марусич Е.И. Влияние экспериментального сахарозаменителя на основе аминокислот на накопление липидов у <i>Caenorhabditis elegans</i> : патофизиологическое и биофизическое исследование	154	Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Nuzhdin A.Y., Marusich E.I. The effect of an experimental amino acid-based sugar substitute on lipid accumulation in <i>Caenorhabditis elegans</i> : a pathophysiological and biophysical study	
Обзоры		Reviews	
Клюшник Т.П., Александренкова А.Н., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Морозов С.Г., Ларионов Г.В. Перекрывающиеся патогенетические механизмы расстройств аутистического спектра и болезни Альцгеймера.	166	Klyushnik T.P., Aleksandrenkova A.N., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Morozov S.G., Larionov G.V. Resembling pathogenetic mechanisms of autism spectrum disorders and Alzheimer's disease	
Голоборщичева В.В., Кохан В.С. Современное состояние анти-амилоидной терапии и поиск новых векторов комплексного лечения болезни Альцгеймера	180	Goloborshcheva V.V., Kokhan V.S. Current state of anti-amyloid therapy and the search for new vectors in combined treatment of Alzheimer's disease	
Быков Ю.В., Батуринов В.А., Воробьева А.П., Массоров В.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета.	187	Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorobyova A.P., Massorov V.V. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus	
Евдокимова Н.В., Черненко Т.В. Современные представления о резистентности и перспективы их применения на практике.	195	Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. Modern concepts of resistance and prospects for their practical application	

Оригинальные исследования

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092

Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Давыдова Т.В.

Влияние антител к глутамату на содержание BDNF и GDNF в структурах головного мозга мышей C57BL/6 при интраназальном введении нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка $A\beta_{25-35}$

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Введение. Нейротрофические факторы – секретируемые белки, играющие важную роль в процессах старения, нейродегенерации и нейровоспаления головного мозга. Наиболее изученными к настоящему времени являются мозговой (BDNF) и глиальный (GDNF) нейротрофические факторы. BDNF и GDNF обладают общими свойствами и играют ключевую роль в фундаментальных физиологических процессах в центральной нервной системе: в пролиферации, дифференцировке, созревании и выживании нейронов на всех этапах пре- и постнатального нейрогенеза, в синаптической пластичности. Когнитивные нарушения при нейродегенеративных и нейровоспалительных процессах в головном мозге, а также при старении, связывают с нарушением гомеостаза нейротрофических факторов в гиппокампе. **Целью данного** исследования являлось изучение влияния антител к глутамату на содержание нейротрофических факторов (BDNF и GDNF) в структурах головного мозга (префронтальная кора и гиппокамп) стареющих мышей при интраназальном введении нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка $A\beta_{25-35}$.

Методика. Исследование выполнено на мышах линии C57BL/6 ($n = 43$, масса $30,2 \pm 1,5$ г, возраст 12 мес.). Мыши были разделены на 4 группы: 1-я группа (контроль, $n = 11$) получала интраназально физиологический раствор в объеме 4 мкл; 2-я ($n = 10$) – интраназально раствор $A\beta_{25-35}$ в дозе 60 мкг/кг в объеме 4 мкл; 3-я ($n = 13$) – одновременно интраназально в разные ноздри $A\beta_{25-35}$ в дозе 60 мкг/кг в объеме 4 мкл и антитела к глутамату в дозе 250 мкг/кг в объеме 4 мкл; 4-я группа ($n = 9$) – антитела к глутамату в дозе 250 мкг/кг в объеме 4 мкл. Интраназальное введение растворов проводили ежедневно в течение 14 суток. Через 24 часа после последнего введения препаратов мышей декапитировали и при 4°C извлекали структуры мозга (префронтальную кору и гиппокамп), которые хранили в дальнейшем при -85° . Содержание BDNF и GDNF в супернатанте определяли методом ИФА согласно протоколу (тест-система Cloud-Clone Corp.) с использованием считывающего устройства ИФА-ридера ImmunoChem-2100 при длине волны 450 нм. Концентрацию интерлейкинов нормировали на 1 мг ткани мозга.

Результаты. Интраназальное введение нейротоксического фрагмента $A\beta_{25-35}$ стареющим мышам C57/BL6 в дозе 60 мкг/кг веса в течение 14 суток вызвало снижение уровня BDNF в префронтальной коре. Содержание GDNF в исследуемых структурах мозга мышей на фоне введения $A\beta_{25-35}$ не отличалось от контрольных значений. Совместное введение $A\beta_{25-35}$ с антителами к глутамату приводило к снижению содержания BDNF в префронтальной коре на 46,2% и в гиппокампе на 40,7% по сравнению с введением только $A\beta_{25-35}$. А уровень GDNF снизился на 31,6% и 23,5% соответственно в префронтальной коре и в гиппокампе.

Заключение. Хроническое интраназальное введение нейротоксического фрагмента $A\beta_{25-35}$ стареющим мышам C57/BL6 вызвало снижение уровня BDNF в префронтальной коре и не оказывало влияния на содержание GDNF в анализируемых структурах мозга мышей. Антитела к глутамату при совместном введении с $A\beta_{25-35}$ приводили к заметному снижению содержания BDNF и GDNF как в префронтальной коре, так и в гиппокампе мозга мышей. Снижение уровня BDNF и GDNF в анализируемых структурах мозга мышей происходило и при интраназальном введении одних антител к глутамату. Многочисленными исследованиями установлено тесное взаимодействие между сигнальными системами глутамата и нейротрофических факторов (BDNF и GDNF). Глутамат стимулирует выработку BDNF и GDNF, которые, в свою очередь усиливают экспрессию глутамата. Можно предполагать, что снижение содержания BDNF и GDNF в структурах мозга опытных групп мышей связано со снижением активности глутаматергической системы антителами к глутамату.

Ключевые слова: BDNF и GDNF; антитела; глутамат

Для цитирования: Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Давыдова Т.В. Влияние антител к глутамату на содержание BDNF и GDNF в структурах головного мозга мышей C57BL/6 при интраназальном введении нейротоксического

го фрагмента β -амилоидного белка $A\beta_{25-35}$. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 5-11.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.5-11

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А.; сбор и обработка материала – Ветрилэ Л.А., Захарова И.А.; статистическая обработка результатов – Ветрилэ Л.А., Давыдова Т.В.; написание статьи – Ветрилэ Л.А.; редактирование – Давыдова Т.В. Утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: Давыдова Татьяна Викторовна, e-mail: dav-ta@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания: «Молекулярно-клеточные и системные механизмы нарушений функций головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях и его старении: развитие технологий диагностики, лечения и профилактики» (FGFU-2025-0004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.01.2026

Принята 30.03.2026

Опубликована 30.06.2026

Vetrile L.A., Zakhrova I.A., Davydova T.V.

The effect of antibodies to glutamate on the content of BDNF and GDNF in the brain structures of C57BL/6 mice upon intranasal administration of the neurotoxic fragment of β -amyloid protein $A\beta_{25-35}$

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., 125315, Russian Federation

Introduction. Neurotrophic factors are secreted proteins that play a key role in aging, neurodegeneration, and neuroinflammation in the brain. Brain-derived neurotrophic factors (BDNF) and glial-derived neurotrophic factors (GDNF) have been the most studied to date. BDNF and GDNF share common properties and play a key role in fundamental physiological processes in the central nervous system: proliferation, differentiation, maturation, and survival of neurons at all stages of pre- and postnatal neurogenesis, as well as synaptic plasticity. Cognitive impairment in neurodegenerative and neuroinflammatory processes in the brain, as well as in aging, is associated with disrupted homeostasis of neurotrophic factors in the hippocampus. The aim of this study was to investigate the effect of antibodies to glutamate on the content of neurotrophic factors (BDNF and GDNF) in the brain structures (prefrontal cortex and hippocampus) of aging mice, with intranasal administration of the neurotoxic fragment of β -amyloid protein $A\beta_{25-35}$.

Methods. The study was performed on C57BL/6 mice ($n = 43$, weight 30.2 ± 1.5 , age 12 months). The mice were divided into 4 groups: the 1st group (control) ($n = 11$) received intranasal saline in a volume of 4 μ l, the 2nd ($n = 10$) – intranasal $A\beta_{25-35}$ solution at a dose of 60 μ g/kg in a volume of 4 μ l, the 3rd ($n = 13$) – simultaneously intranasally in different nostrils $A\beta_{25-35}$ at a dose of 60 μ g/kg in a volume of 4 μ l and antibodies to glutamate at a dose of 250 μ g/kg in a volume of 4 μ l, and the 4th group ($n = 9$) – antibodies to glutamate at a dose of 250 μ g/kg in a volume of 4 μ l. Intranasal administration of solutions was carried out daily for 14 days. Twenty-four hours after the last drug administration, mice were decapitated, and brain structures (prefrontal cortex and hippocampus) were removed at 4°C and subsequently stored at – 85°C. BDNF and GDNF levels in the supernatant were determined by ELISA according to the protocol (Cloud-Clone Corp. test system) using an ImmunoChem-2100 ELISA reader at a wavelength of 450 nm. Interleukin concentrations were normalized per 1 mg of brain tissue.

Results. Intranasal administration of the neurotoxic fragment $A\beta_{25-35}$ to aging C57/BL6 mice at a dose of 60 μ g/kg body weight for 14 days caused a decrease in BDNF levels in the prefrontal cortex. The GDNF content in the studied brain structures of mice administered $A\beta_{25-35}$ did not differ from control values. Coadministration of $A\beta_{25-35}$ with antibodies to glutamate led to a decrease in BDNF content in the prefrontal cortex by 46.2% and by 40.7% in the hippocampus compared to administration of $A\beta_{25-35}$ alone. And the GDNF level decreased by 31.6% and 23.5% in the prefrontal cortex and hippocampus, respectively.

Conclusion. Long-term intranasal administration of the neurotoxic fragment $A\beta_{25-35}$ to aging C57/BL6 mice caused a decrease in BDNF levels in the prefrontal cortex and had no effect on GDNF levels in the analyzed brain structures. Anti-glutamate antibodies, when co-administered with $A\beta_{25-35}$, led to a significant decrease in BDNF and GDNF levels in both the prefrontal cortex and hippocampus of the mouse brain. A decrease in BDNF and GDNF levels in the analyzed brain structures also occurred with intranasal administration of anti-glutamate antibodies alone. Numerous studies have established a close interaction between the glutamate signaling systems and the neurotrophic factors BDNF and

GDNF. Glutamate stimulates the production of BDNF and GDNF, which in turn enhance glutamate expression. It can be assumed that the decrease in the content of BDNF and GDNF in the brain structures of the experimental groups of mice is associated with a decrease in the activity of the glutamatergic system by antibodies to glutamate.

Keywords: brain-derived neurotrophic factors; antibodies; glutamate

For citation: Vetrile L.A., Zakhrova I.A., Davydova T.V. The effect of antibodies to glutamate on the content of BDNF and GDNF in the brain structures of C57BL/6 mice upon intranasal administration of the neurotoxic fragment of β -amyloid protein A β_{25-35} . *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 5-11. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.5-11

Author's contributions: Concept and design of the study – Davydova T.V., Vetrile L.A.; collection and processing of material – Vetrile L.A., Zakhrova I.A.; statistical processing of results – Vetrile L.A., Davydova T.V.; writing the article – Vetrile L.A.; editing – Davydova T.V. Approval of the final version, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Tatyana Viktorovna Davydova, e-mail: dav-ta@yandex.ru

Information about the authors:

Vetrile L.A., <https://orcid.org/0000-0001-9783-4711>

Zakhrova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-5648-4214>

Davydova T.V., <https://orcid.org/0000-0002-3176-1035>

Financing. This study was carried out at expense of the State Assignment «Molecular, cellular, and systemic mechanisms of brain dysfunction in neurodegenerative diseases and aging: Development of diagnostic treatment, and prevention technologies» (FGFU-2025-0004).

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

Received 15.01.2026

Accepted 30.03.2026

Published 30.06.2026

Введение

Нейротрофические факторы – секретируемые белки, которые играют важную роль в процессах старения, нейродегенерации и нейровоспаления головного мозга. Наиболее изученными к настоящему времени являются мозговой и глиальный нейротрофические факторы, а также фактор роста нервов. Мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) и глиальный нейротрофический фактор (Glial Cell line-Derived Neurotrophic Factor, GDNF) обладают общими свойствами и играют ключевую роль в фундаментальных физиологических процессах в центральной нервной системе: в пролиферации, дифференцировке, созревании и выживании нейронов на всех этапах пре- и постнатального нейрогенеза [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Многочисленные данные свидетельствуют о важной роли BDNF и GDNF в синаптической пластичности и долговременной потенциации (LTP) в гиппокампе, которые участвуют в основных механизмах обучения и памяти [1, 2, 3, 4, 7]. Установлено, что одним из путей влияния на синаптическую пластичность, долговременную потенциацию и память является активация NMDA и AMPA рецепторов глутамата нейротрофическими факторами [1, 2, 7, 8, 9]. Имеются данные о связи когнитивных нарушений при старении, нейродегенеративных процессах и нейровоспалении с на-

рушением гомеостаза нейротрофических факторов в гиппокампе [1, 2, 3, 4, 8]. Показано снижение экспрессии BDNF, а также уровня мРНК BDNF в гиппокампе и в коре при старении и у пациентов с болезнью Альцгеймера [4, 8, 10]. Снижение содержания BDNF в гиппокампе у грызунов наблюдали после внутрижелудочкового введения β -амилоида A β_{1-42} [4]. В опытах на генномодифицированных мышах была продемонстрирована роль GDNF и его рецепторов в когнитивных функциях мозга, включая обучение и сохранение пространственной памяти, узнавание предметов – поведенческих особенностях, связанных с дисфункцией гиппокампа при старении и болезни Альцгеймера [4, 6, 11, 12]. Показано его противовоспалительное и нейровосстановительное действие на нейроны в процессах старения, нейродегенерации и нейровоспалении [11, 12]. Имеются данные, свидетельствующие о решающей роли BDNF и GDNF в регуляции нейровоспалительных путей. В частности, установлено, что GDNF при патологических состояниях экспрессируется как астроцитами, так и микроглией, и при этом секретируемый астроцитами GDNF оказывает сильное ингибирующее действие на активацию микроглии, уменьшая тем самым нейровоспаление [11, 12].

Нейроиммунные взаимодействия играют большую роль при многих нейродегенеративных заболеваниях. Многообещающим направлением является разработка

лекарственных препаратов на основе антител благодаря таким свойствам, как специфичность и метаболическая активность [13, 14, 15]. Установлено, что антитела к нейромедиаторам могут выступать как биорегуляторы нейроиммунных взаимодействий [16]. Ранее на стареющих мышцах C57BL/6 и на экспериментальной модели болезни Альцгеймера при интраназальном введении нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка $A\beta_{25-35}$ были показаны протективные свойства поликлональных моноспецифических антител к глутамату при их интраназальном введении: улучшение пространственной памяти и снижение повышенного содержания IL-6 в гиппокампе и префронтальной коре мозга мышей [17].

Целью данного исследования являлось изучение влияния антител к глутамату на содержание нейротрофических факторов (BDNF и GDNF) в структурах головного мозга (префронтальная кора и гиппокамп) стареющих мышей, при интраназальном введении нейротоксического фрагмента β -амилоидного белка $A\beta_{25-35}$.

Методика

Исследование выполнено на мышцах линии C57BL/6 ($n = 43$, масса $30,2 \pm 1,5$ г, возраст 12 мес.). Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом при свободном доступе к воде и пище. Исследование выполнено с соблюдением Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС о защите животных, используемых в научных целях, и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии (протокол № 1 от 21.01.2025 г. и протокол № 2 от 03.03.2026 г.). Опыты проводили с соблюдением ГОСТ 33215-2014 («Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур») и ГОСТ 33216-2014 («Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами»).

Поликлональные моноспецифические антитела к глутамату (ГЛУ-АТ) получали путем гипериммунизации кроликов породы шиншилла конъюгатом глутамат-бичий сывороточный альбумин (БСА). Иммунизацию животных, выделение антител и их очистку от примесей антител к БСА методом аффинной хроматографии проводили по описанному ранее протоколу [18].

Мыши были разделены на 4 группы: 1-я группа (контроль $n = 11$) получала интраназально физиологический раствор в объеме 4 мкл; 2-я ($n = 10$) – интраназально раствор $A\beta_{25-35}$ в дозе 60 мкг/кг в объеме 4 мкл; 3-я ($n = 13$) – одновременно интраназально в разные ноздри $A\beta_{25-35}$ в до-

зе 60 мкг/кг в объеме 4 мкл и антитела к глутамату в дозе 250 мкг/кг в объеме 4 мкл; 4-я группа ($n = 9$) – антитела к глутамату в дозе 250 мкг/кг в объеме 4 мкл. Интраназальное введение растворов проводили ежедневно в течение 14 суток. Через 24 часа после последнего введения препаратов мышей декапитировали и при 4°C извлекали структуры мозга (префронтальную кору и гиппокамп), которые хранили в дальнейшем при -85°C. Структуры головного мозга мышей гомогенизировали в охлажденном буфере pH 8,0 (150 mM NaCl, 1% тритон X-100, 0,5% дезоксихолат натрия, 50 mM Tris, 5 mM DTT, 2 mM ЭДТА) на гомогенизаторе Heidolph Diax 100 при 5000 об/мин в течение 15 с. Гомогенат центрифугировали при 10 000g в течение 15 мин на центрифуге Sorval 5B (Du Pont). Содержание BDNF и GDNF в супернатанте определяли методом ИФА согласно протоколу (тест-система Cloud-Clone Corp.) с использованием считывающего устройства ИФА-ридера ImmunoChem-2100 при длине волны 450 нм. Концентрацию интерлейкинов нормировали на 1 мг ткани мозга.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 7 (StatSoft, Inc) и применением однофакторного непараметрического дисперсионного анализа (H-критерий Kruskal-Wallis ANOVA) с последующим post-hoc анализом (по U – критерию Mann-Whitney). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены в виде медианы, квартилей (Q1, Q3), минимального и максимального значений.

Результаты

Дисперсионный анализ показал значимые межгрупповые различия в содержании BDNF и GDNF в структурах мозга мышей между контрольной и опытными группами; для BDNF: префронтальная кора H (3, N = 43) = 29,48218, $p = 0,0000$; гиппокамп – H (3, N = 43) = 23,45292, $p = 0,0000$; для GDNF: префронтальная кора – H (3, N = 43) = 22,27814, $p = 0,0001$; гиппокамп – H (3, N = 43) = 16,86054, $p = 0,0008$.

Интраназальное введение нейротоксического фрагмента $A\beta_{25-35}$ мышам C57BL в дозе 60 мкг/кг в течение 14 суток вызвало неоднозначные изменения содержания BDNF и GDNF в исследуемых структурах мозга (**табл.**). Уровень BDNF в префронтальной коре снизился по сравнению с контролем на 26,41% ($p < 0,001$), а в гиппокампе наблюдали лишь тенденцию к его снижению ($p < 0,1$). Содержание GDNF как в префронтальной коре, так и в гиппокампе существенно не отличалось от контрольных значений (**табл.**).

Таблица / Table

Влияние интраназального введения ГЛУ-АТ на содержание BDNF и GDNF в префронтальной коре и гиппокампе мышей C57/BL6 при интраназальном введении нейротоксического фрагмента $A\beta_{25-35}$. Ме (Q1; Q3)

Effect of intranasal administration of GLU-AT on the content of BDNF and GDNF in the prefrontal cortex and hippocampus of C57/BL6 mice after intranasal administration of the neurotoxic fragment $A\beta_{25-35}$. Ме (Q1; Q3)

Группа / Group	Содержание BDNF, пг/мг ткани / BDNF content, pg/mg tissue		Содержание GDNF пг/мг ткани / GDNF content, pg/mg tissue	
	Префронтальная кора / Prefrontal cortex	Гиппокамп / Hippocampus	Префронтальная кора / Prefrontal cortex	Гиппокамп / Hippocampus
Контроль, физ. р-р / Control, saline solution (n = 11)	0,53 (0,47; 0,67)	0,38 (0,26; 0,46)	4,60 (3,50; 5,8)	3,30 (2,60; 3,80)
$A\beta_{25-35}$ (60 мкг/кг; 14 дней) / $A\beta_{25-35}$ (60 μ g/kg; 14 days) (n = 10)	*** 0,39 (0,30; 0,41)	0,27 (0,24; 0,32)	3,95 (3,50; 4,30)	3,40 (3,20; 3,50)
$A\beta_{25-35}$ +ГЛУ-АТ (60 мкг/кг + 250 мкг/кг; 14 дней) / $A\beta_{25-35}$ +GLU-AT (60 μ g + 250 μ g /kg; 14 days) (n = 13)	** ++ 0,21 (0,18; 0,30)	*** ++ 0,16 (0,14; 0,21)	*** ++ 2,70 (2,60; 3,30)	** ++ 2,60 (2,40; 2,60)
ГЛУ – АТ (250 мкг/кг; 14 дней) / GLU-AT (250 μ g /kg; 14 days) (n = 9)	*** 0,23 (0,16; 0,26)	*** 0,20 (0,18; 0,20)	** 2,70 (2,50; 3,40)	** 2,60 (2,40; 2,80)

Примечание: ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ++ $p < 0,01$ по сравнению с введением $A\beta_{25-35}$.

Note: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared to control; ++ $p < 0.01$ compared to administration of $A\beta_{25-35}$.

При совместном введении антител к глутамату с нейротоксическим фрагментом $A\beta_{25-35}$ наблюдали снижение содержания нейротрофических факторов в префронтальной коре и гиппокампе при сравнении как с контролем, так и с группой мышей, получавших интраназально только $A\beta_{25-35}$. Так, уровень BDNF снизился на 46,2% ($p < 0,01$) в префронтальной коре и на 40,7% ($p < 0,01$) в гиппокампе при сравнении с введением одного $A\beta_{25-35}$. Содержание GDNF также снизилось на 31,6% ($p < 0,01$) и на 23,5% ($p < 0,01$) в префронтальной коре и гиппокампе соответственно. Следует отметить, что снижение содержания нейротрофических факторов в структурах мозга мышей наблюдали и при введении одних антител к глутамату. Так, уровень BDNF снизился на 56,6% ($p < 0,001$) в префронтальной коре и на 47,4% ($p < 0,001$) в гиппокампе при сравнении с группой контроля, а GDNF соответственно на 41,5% и 21,2% ($p < 0,01$).

Заключение

Интраназальное хроническое введение нейротоксического фрагмента $A\beta_{25-35}$ стареющим мышам C57/BL6 вызвало снижение уровня BDNF в префронтальной коре и не оказало влияния на содержание GDNF в анализируемых структурах мозга мышей. Данные относительно изменения уровней нейротрофических факторов при старении и нейродегенеративных заболеваниях противоречивы. Имеются сведения о снижении BDNF (до 40%) при болезни Альцгеймера [4, 6]. Другие исследования продемонстрировали отсутствие изменений или увеличение уровней BDNF в гиппокампе у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера [5, 6, 19]. Высказано мнение, что при старении и нейродегенеративных заболеваниях неврологические изменения определяются не столько нарушением выработки BDNF, сколько изменениями его рецепции [3].

Антитела к глутамату при совместном введении с $A\beta_{25-35}$ приводили к заметному снижению содержания BDNF и GDNF как в префронтальной коре, так и в гиппокампе мозга мышей. Снижение содержания BDNF и GDNF наблюдали и в структурах мозга группы мышей, получавших интраназально антитела к глутамату. Многочисленными исследованиями установлено тесное взаимодействие между сигнальными системами глутамата и нейротрофическими факторами BDNF и GDNF, играющее важную роль в регуляции синаптической передачи, пластичности и развитии нейронов [1, 2, 9, 20]. Глутамат стимулирует выработку BDNF в нейронах, а BDNF усиливает высво-

бождение глутамата [9, 20]. На моделях неврологических расстройств у животных было показано, что активация рецепторов глутамата увеличивает уровни GDNF в мозге [21]. Исследования показали, что нейротрофические факторы BDNF и GDNF способны стимулировать активность AMPA-рецепторов, играющих важную роль в синаптогенезе, формировании нейронной сети и синаптической пластичности [22].

Можно предполагать, что снижение содержания BDNF и GDNF в структурах мозга контрольной и опытных групп мышей связано со снижением активности глутаматергической системы антителами к глутамату.

Литература (п.п. 5–15; 19–21 см. References)

- Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Поварнина П.Ю., Серединин С.Б. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 3: 3–13.
- Гуляева Н.В. Взаимодействие системы BDNF и глутаматергической системы в мозге и связь с патогенезом: краткий обзор депрессии. *Биохимия*. 2017; 82(3): 441–8.
- Семенов Д.Г., Беляков А.В. BDNF и старческое угнетение когнитивных функций. *Ж. высшей нервной деятельности*. 2021; 71(4): 453–67. ISSN: 0044-4677 <https://doi.org/10.31857/S0044467721040079>
- Павлова Г.В., Куст Н.Н., Пантелеев Д.Ю., Ревущин А.В. *Глиальный нейротрофический фактор GDNF – строение, функции и использование в терапии*. Москва, МПГУ, 2016.
- Евсеев В.А. *Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунпатологии*. Москва, РАМН, 2007.
- Давыдова Т.А., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А. Влияние антител к глутамату на содержание IL-4 и IL-10 в структурах головного мозга при индуцированном нарушении памяти у стареющих мышей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 180(8): 179–82. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-180-8-179-182>
- Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Давыдова Т.В. Антитела к глутамату восстанавливают баланс ИЛ-6 и ИЛ-10 в структурах головного мозга у стареющих мышей C57BL/6 при нарушениях памяти, индуцированных нейротоксическим фрагментом $A\beta_{25-35}$. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(4): 28–35. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.28-35>
- Шишкина Т.В., Ведунова М.В., Мищенко Т.А., Мухина И.В. Роль глиального нейротрофического фактора в функционировании нервной системы (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2015; 7(4): 211–17. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.27>

Refereces

- Gudasheva T.A., Tarasyuk A.V., Povarnina P.Yu., Seredinin S.B. Mozgovoy nejrotroficheskij faktor i ego nizkomolekulyarnye mimetiki. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017; 3: 3–13. (In Russian)
- Gulyaeva N.V. Vzaimodejstvie sistemy BNDF i glutmatergicheskoy sistemy v mozge i svyaz' s patogeneom: kratkij obzor depressii. *Biokhimiya*. 2017; 82(3): 441–8. (In Russian)
- Semenov D.G., Belyakov A.V. BDNF i starcheskoe ugnetenie kognitivnyh funkcij. *Zh. vysshej nervnoj deyatel'nosti*. 2021; 71(4): 453–67. ISSN: 0044-4677 <https://doi.org/10.31857/S0044467721040079> (In Russian)
- Pavlova G.V., Kust N.N., Panteleev D.Yu., Revishchin A.V. *Glial'-nyjnejtroficheskij faktor GDNF – stroenie, funkcii i ispol'zovanie v terapii*. Moscow, MPGU, 2016. (In Russian)
- Sampaio T.B., Savall A.S., Gutierrez M.E., Pinton S. Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neural. Regen. Res*. 2017; 12(4): 549–57. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.205084>
- Budni J., Belletini-Santos T., Mina F. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging and disease*. 2015; 6(5): 331–4. <https://doi.org/s10.14336/AD.2015.0825>
- Maiworm M. The relevance of BDNF for neuroprotection and neuroplasticity in multiple sclerosis. *Front. neurol*. 2024; 1(15): 1385042. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1385042>
- Numakawa T., Kajihara R. The role of brain-derived neurotrophic factor as an essential mediator in neuronal functions and the therapeutic potential of its mimetics for neuroprotection in neurologic and psychiatric disorders. *Molecules*. 2025; 30(4): 848. <https://doi.org/10.3390/molecules30040848>
- Martin J.-L., Finsterwald C. Cooperation between BDNF and glutamate in the regulation of synaptic transmission and neuronal development. *Commun. Integr. Biol*. 2011; 4(1): 14–6. PMID: PMC3073261
- Barde Y.-A. The physiopathology of brain-derived neurotrophic factor. *Physiol. Rev*. 2024. 105(4): 2073–140. PMID: 40490314
- Porcari C., Cattaneo S., Lucia C. et al. Exploring the diversity of biological processes regulated by glial cell line-derived neurotrophic factor, a pleiotropic molecule with therapeutic potential. *Front. Physiol*. 2025; 6: 1618330. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1618330>
- Chiavellini P., Canatelli-Mallat M., Lehmann M. et al. Therapeutic potential of glial cell line-derived neurotrophic factor and cell

- reprogramming for hippocampal-related neurological disorders. *Neural. Regen. Res.* 2021; 17(3): 469–76. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320966>
13. Weiner H.L. Immune mechanisms and shared immune targets in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurol.* 2025; 21(2): 67–85. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01046-7>
14. Vitek G.E., Decourt B., Sabbagh M.N. Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert. Opin. Investig. Drug.* 2023; 32(2): 89–94. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2178414>
15. Goulet D.R., Atkins W.M. Considerations for the Design of Antibody-Based Therapeutics. *J. Pharm. Sci.* 2020; 109(1): 74–103. PMID: PMC6891151 <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.05.031>
16. Evseev V.A. *Antitela k nejromediatoram v mekhanizmah nejroimmunopatologii*. Moscow, RAMN, 2007. (In /Russian)
17. Davydova T.A., Vetrile L.A., Zaharova I.A. Vliyanie antitel k glutamatu na sodержanie IL-4 i IL-10 v strukturah golovnogogo mozga pri inducirovannom narushenii pamyati u stareyushchih myshej. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2025; 180(8): 179–82. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-180-8-179-182> (In Russian)
18. Vetrile L.A., Zaharova I.A., Davydova T.V. Antitela k glutamatu vosstanavlivayut balans IL-6 i IL-10 v strukturah golovnogogo mozga u stareyushchih myshej C57BL/6 pri narusheniyah pamyati, inducirovannyh nejrotoksicheskim fragmentom A β_{25-35} . *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*. 2025; 69(4): 28–35. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.28-35> (In Russian)
19. Faria M.C., Goncalves G.S., Rocha N.P. et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J. Psychiatr. Res.* 2014; 53: 166–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.01.019>
20. Mattson M.P. Glutamate and Neurotrophic Factors in Neuronal Plasticity and Disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1144(1): 97–112. <https://doi.org/10.1196/annals.1418.005>
21. Farrand A.Q., Gregory R.A., Scofield M.D. et al. Effects of aging on glutamate neurotransmission in the substantia nigra of GDNF heterozygous mice. *Neurobiology of Aging*. 2015; 36(3): 1569–76. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.017>
22. Shishkina T.V., Vedunova M.V., Mishchenko T.A., Muhina I.V. The Role of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in the Functioning of the Nervous System (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine (Modern Technologies in Medicine)*. 2015; 7(4): 211–17. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.27> (In Russian)

Сведения об авторах:

Ветрилэ Лучия Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИОПП»

Захарова Ирина Александровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИОПП»

Давыдова Татьяна Викторовна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ «НИИОПП»

©Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092.9

Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А.

Неонатальное действие ингибитора дипептидилпептидазы-IV дипротина А нарушает сенсомоторную реактивность и кратковременное привыкание у взрослых крыс

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Введение. Нарушения функционирования дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV, EC 3.4.14.5) ассоциируются с развитием тревожных, аффективных и когнитивных расстройств у млекопитающих. Ранее мы показали, что ингибиторы ДПП-IV разной химической природы, в условиях их введения в неонатальном периоде, вызывают у взрослых крыс тревожно-депрессивные расстройства и нарушение обучения в тесте условного рефлекса активного избегания. Такие нарушения могут сопровождаться развитием психотического компонента в поведении. Однако данных о наличии этого компонента у крыс на модели тревожно-депрессивного состояния, индуцированного неонатальным действием ингибиторов ДПП-IV, в настоящее время нет. Нарушения обучения на данной модели исследованы недостаточно. Эффективным инструментом в изучении этих нейрофизиологических характеристик является оценка показателей реакции вздрагивания в ответ на акустический стимул – изменение ее амплитуды, сенсомоторного входа и кратковременного привыкания к действию повторных раздражителей, отражающего процесс неассоциативного обучения.

Цель работы состояла в оценке сенсомоторной реактивности и привыкания по показателям акустического стартл-ответа (АСО), а также двигательной активности, уровня тревожности и выраженности депрессивно-подобного поведения у крыс, подвергнутых неонатальному действию ингибитора ДПП-IV дипротина А.

Методика. Крысам в постнатальные дни 5–18 внутрибрюшинно вводили дипротин А (2 мг/кг) или физиологический раствор. В возрасте 2 мес. оценивали изменения поведения: локомоторную и исследовательскую активность в тесте «Открытое поле», уровень тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», депрессивно-подобное поведение в тесте «Принудительное плавание», а также показатели акустического стартл-рефлекса – амплитуду и латентность АСО, состояние сенсомоторного входа по величине предстимульного торможения (ПСТ) и привыкание к повторяющемуся сверхпороговому звуковому стимулу.

Результаты. У взрослых крыс двухмесячного возраста, подвергнутых неонатальному воздействию дипротина А, были выявлены признаки депрессивно-подобного поведения по увеличению длительности пассивного плавания. Эти крысы демонстрировали уменьшение ПСТ, ухудшение кратковременного привыкания и снижение исследовательской активности. Уровень тревожности, амплитуда и латентность АСО не отличались от показателей контрольной группы.

Заключение. Результаты свидетельствуют о появлении психотического компонента в поведении и нарушении неассоциативного обучения у взрослых крыс, подвергнутых неонатальному действию ингибитора ДПП-IV дипротина А.

Ключевые слова: крысы; ингибитор дипептидилпептидазы IV дипротин А; акустический стартл-ответ; кратковременное привыкание; предстимульное торможение

Для цитирования: Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А. Неонатальное действие ингибитора дипептидилпептидазы-IV дипротина А нарушает сенсомоторную реактивность и кратковременное привыкание у взрослых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 12-23.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.12-23

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Н.А. Крупина, Н.Н. Хлебникова; сбор материала – Н.Н. Хлебникова, Н.А. Крупина; статистическая обработка материала – Н.Н. Хлебникова, Н.А. Крупина; подготовка иллюстративного материала – Н.Н. Хлебникова; написание текста – Н.Н. Хлебникова; редактирование – Н.А. Крупина. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Хлебникова Надежда Николаевна, e-mail: nanikh@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2025–2027 годы «Патофизиологические механизмы развития хронической боли, эпилептогенеза, эмоциональных и когнитивных расстройств и новые возможности их патогенетической терапии» (регистрационный номер: FGFU-2025-0012).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.02.2026

Принята к печати 03.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Khlebnikova N.N., Krupina N.A.

The neonatal effect of dipeptidyl peptidase-IV inhibitor diprotin A disrupts sensorimotor reactivity and short-term habituation in adult rats

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya st. 8, Moscow 125315, Russia

Introduction. Impaired function of dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV, EC 3.4.14.5) is associated with the development of anxiety, affective, and cognitive disorders in mammals. We have previously shown that action of DPP-IV inhibitors of various chemical structures, when administered in the neonatal period, causes anxiety-depressive-like disorders and impaired learning in the conditioned active avoidance reflex test in adult rats. A psychotic component in behavior may develop in conjunction with such violations. Nevertheless, no information is currently available regarding this component in rats in a model of anxiety-depressive-like state induced by rat exposure to DPP-IV inhibitors in the early postnatal period. Learning impairments in this model have not been adequately studied. The evaluation of the startle response to an acoustic stimulus – changing in its amplitude, the sensorimotor gate, and short-term habituation to the action of repeated stimuli, reflecting the process of non-associative learning – is a useful tool for researching these neurophysiological traits.

The aim of the study was to assess sensorimotor reactivity and habituation in adult rats exposed to the neonatal action of the DPP-IV inhibitor diprotin A based on the acoustic startle response (ASR), as well as motor activity, anxiety level, and severity of depressive-like behavior.

Methods. On postnatal days 5 – 18, rat pups received intraperitoneal injections of either saline or diprotin A (2 mg/kg). Acoustic startle reflex parameters (ASR amplitude and latency), sensorimotor gate based on prepulse inhibition (PPI) magnitude, locomotor and exploratory activity in the open field test, anxiety level in the elevated plus maze test, depressive-like behavior in the forced swim test, and habituation to a repeated overthreshold acoustic stimulus were all evaluated in rats at two months of age.

Results: The time of passive swimming increased in two-month-old adult rats exposed to neonatal diprotin A, indicating depressive-like behavior. These rats showed reduced PPI, diminished short-term habituation, and lower exploratory activity. ASR amplitude, latency, and anxiety levels did not differ from those of the control group.

Conclusion. The findings show that adult rats subjected to neonatal exposure to the DPP-IV inhibitor diprotin A developed a psychotic component in their behavior and had impaired non-associative learning.

Keywords: rats; dipeptidyl peptidase IV inhibitor diprotin A; acoustic startle response; short-term habituation; prepulse inhibition

For citation: Khlebnikova N.N., Krupina N.A. The neonatal effect of dipeptidyl peptidase-iv inhibitor diprotin a disrupts sensorimotor reactivity and short-term habituation in adult rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 12-23. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.12-23

Author's contribution: concept and design of the study – Krupina N.A., Khlebnikova N.N., collection of material – Khlebnikova N.N., Krupina N.A., statistical processing – Khlebnikova N.N., Krupina N.A., preparation of illustrative material – Khlebnikova N.N., writing the text – Khlebnikova N.N., editing the text – Krupina N.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – Krupina N.A., Khlebnikova N.N.

For correspondence: *Khlebnikova Nadezhda N.*, e-mail: nanikh@yandex.ru

Information about the authors:

Khlebnikova N.N.: <https://orcid.org/0000-0002-0245-305X>

Krupina N.A.: <https://orcid.org/0000-0002-2462-899X>

Financing. The study was completed as part of the Russian Federation's Ministry of Education and Science's 2025–2027 state assignment «Pathophysiological mechanisms underlying the emergence of chronic pain, epileptogenesis, emotional and cognitive disorders, and new options for their pathogenetic therapy» (registration number: FGFU-2025-0012).

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

Received 06.02.2026

Accepted 03.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Ранние этапы онтогенеза имеют решающее значение для развития центральной нервной системы (ЦНС) и психического здоровья. В этот критический период мозг проявляет повышенную чувствительность к воздействиям окружающей среды, которые могут формировать траекторию неврологического развития и соответствующие ей особенности эмоционально-мотивационной сферы, когнитивной деятельности и поведения индивида [1]. Неблагоприятный детский опыт связан с проблемами психического здоровья в более позднем возрасте [2]. У подростков и взрослых людей могут возникать депрессивные состояния, повышенная тревожность, психозоподобные расстройства, нарушения обучения и памяти [3].

В генез ментальных расстройств вовлечены гемокины и пептиды, многие из которых являются субстратами дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV; EC 3.4.14.5) – сериновой протеазы, широко экспрессирующейся на мембранах различных клеток, включая эпителиальные клетки сосудов, иммунные клетки, в том числе резидентные макрофаги мозга (микроглию), нейроны и астроциты [4]. Некоторые нейропептиды-субстраты ДПП-IV опосредуют проявления эмоционального поведения [5], а снижение содержания этих нейропептидов в мозге под действием фермента может изменять реакции организма на действие внешних факторов [6].

Предположение о вовлеченности ДПП-IV в развитие неврологических и психических расстройств подтверждается клиническими данными, несмотря на то что они противоречивы. Было обнаружено, что содержание ДПП-IV в сыворотке крови значительно повышено у взрослых пациентов с паническим расстройством [7] и у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [8]. Повышенная активность ДПП-IV в плазме крови отрицательно коррелировала с уровнем одного из ее субстратов – нейропептида Y (NPY) и положительно – с выраженностью симптомов депрессии у людей среднего и пожилого возраста [9]. Однако в когорте взрослых пациентов с униполярной депрессией активность ДПП-IV в плазме была снижена [10]. У детей с расстройствами аутистического спектра уровень сывороточной ДПП-IV также был ниже, чем в контрольной группе, и положительно коррелировал с показателями шкалы оценки детского аутизма [11], а у детей с селективным мутизмом и социальным тревожным расстройством более выраженная тревожность коррелировала со сниженным уровнем ДПП-IV в крови [12].

В настоящее время выявлен нейропротективный потенциал ингибиторов ДПП-IV – глиптинов, открывающий перспективы решения проблем в когнитивной сфе-

ре у больных диабетом [13, 14]. Улучшение когнитивных функций на фоне приема ингибиторов ДПП-IV наблюдается и при других заболеваниях. В клинике эти ингибиторы рассматриваются как перспективные препараты в профилактике развития и прогрессирования болезни Альцгеймера, сосудистых деменций и постинсультных когнитивных дисфункций [15, 16].

В экспериментах на животных глиптины улучшают когнитивные функции грызунов при моделировании не только сахарного диабета и ожирения [17], но и умеренной черепно-мозговой травмы [18] и нейродегенеративных заболеваний [19]. В модельных экспериментах с инактивацией гена, кодирующего ДПП-IV, у мышей выявлено антидепрессантоподобное поведение и гиперактивный фенотип [20]. В другом исследовании мыши, дефицитные по гену, кодирующему ДПП-IV, демонстрировали анксиолитикоподобное поведение и снижение реакции на стресс [21]. В наших работах выявлено повышение активности ДПП-IV в структурах мозга крыс с экспериментальным депрессивно-подобным состоянием, индуцированным стрессом принудительного плавания или действием пронеуротоксина МФТП [22, 23]. Ингибиторы ДПП-IV глиптины смягчали проявления депрессивно-подобных симптомов, вызванных воздействием хронического мягкого стресса у взрослых крыс [24] и подвешиванием за хвост у мышей [25], снижали социальный страх и предотвращали развитие сопутствующей депрессии на модели социального тревожного расстройства у мышей [26, 27], подавляли депрессивно-подобное поведение и снижали тревожность у мышей с синдромом отмены морфина [28]. В основе таких эффектов может лежать предотвращение расщепления субстратов ДПП-IV, модулирующих активность ЦНС [6, 29].

Эффекты ингибиторов ДПП-IV на поведение зависят от возраста крыс, подвергаемых их действию. Трансляционные исследования на животных, в том числе с использованием инвазивного подхода, могут способствовать выявлению путей и механизмов, лежащих в основе изменений, вызванных условиями раннего периода жизни [30].

В наших исследованиях было показано, что неонатальное действие ингибиторов ДПП-IV – метионил-2S-цианопирролидина [31], дипротина А и ситаглиптина [32] – индуцирует развитие длительных эмоционально-мотивационных нарушений у крыс в подростковом и взрослом возрасте: повышение уровня тревожности, развитие депрессивно-подобного поведения и рост стресс-провоцируемой агрессивности. Неонатальное действие дипротина А приводило к нарушению обучения в тесте условного рефлекса активного избегания [33]. В структурах мозга крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состо-

янием, вызванным неонатальным действием этого ингибитора ДПП-IV, обнаружено повышение активности этой пептидазы [34] и экспрессии гена, кодирующего данный белок [35]. Результаты свидетельствовали о том, что ингибирование фермента ДПП-IV в чувствительном к внешним воздействиям раннем постнатальном периоде, когда происходит становление активности ДПП-IV [36], позднее приводит к стойким нарушениям поведения по типу усиления тревоги и депрессии, механизмы развития которых остаются неясными.

Можно полагать, что синдром нарушений поведения, индуцированных действием ингибиторов ДПП-IV, включает и психотическую симптоматику, для выявления которой принято использовать оценки реакции вздрагивания (иначе – реакции испуга) в ответ на сильный сверхпороговый звуковой раздражитель (акустический стартл-рефлекс) – амплитуду акустического стартл-ответа (АСО) и предстимульное торможение (ПСТ), представляющее собой подавление двигательной реакции сенсорным событием, что приводит к уменьшению амплитуды АСО, если ответу на сильный раздражитель предшествует предъявление подпорогового сигнала [37–39]. ПСТ характеризует состояние сенсомоторного входа, а дефицит ПСТ свидетельствует о нарушениях в обработке информации и дефектах тормозной функции, что характерно для эндофенотипа шизофрении [40]. Оценку ПСТ используют для валидации моделей психотических расстройств [41]. По показателям АСО в условиях многократного предъявления сильного раздражителя также можно судить о нарушении когнитивных функций, для чего обычно используют оценку привыкания как формы неассоциативного обучения [42]. Данных об изменении этих показателей у крыс с экспериментальным тревожно-депрессивным состоянием, индуцированным неонатальным действием ингибиторов ДПП-IV, в настоящее время нет.

Цель данной работы состояла в оценке сенсомоторной реактивности и привыкания по показателям акустического стартл-ответа, а также двигательной активности, уровня тревожности и выраженности депрессивно-подобного поведения у крыс, подвергнутых неонатальному действию ингибитора ДПП-IV дипротина А.

Методика

Животные

Исследование выполнено на крысах-самцах Вистар ($n = 34$), рожденных и выращенных в виварии ФГБНУ «НИИОПП» (регистрационный номер в системе «Меркурий» RU1487336). Беременных и лактирую-

щих самок, а в дальнейшем их потомков, составивших контрольные и опытные группы, содержали в условиях контролируемой комнатной температуры и влажности (20–22 °С, 40–50%) при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище (сбалансированный гранулированный корм для грызунов, ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия). Все эксперименты проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016, и «Руководством по содержанию и уходу за лабораторными животными», ГОСТ 33215-2014, 33216-2014. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом при ФГБНУ «НИИОПП» (протоколы № 1 от 21.01.2025 и № 3 от 10.06.2025).

Моделирование экспериментального тревожно-депрессивного состояния

На следующий день после рождения (постнатальный день 1, ПНД 1) крысят перераспределяли между кормящими самками таким образом, чтобы с каждой самкой оставалось по 5–6 детенышей мужского пола из разных пометов, родившихся в один и тот же день. Сформированные таким образом пометы случайным образом делили на две группы. Крысятам опытной группы ежедневно в ПНД 5–18 внутривентриально вводили свежеприготовленный раствор конкурентного ингибитора ДПП-IV дипротина А (H-Phe-Pro-Phe-OH, 2 мг/кг, 0,1 мл на 10 г веса) (группа Д, $n = 21$); для приготовления использовали физиологический раствор (ФР). Доза дипротина А соответствовала примерно половине максимальной суточной дозы глиптинов (в частности, ситаглиптина) для человека, составляющей 100 мг/сут, с учётом межвидового коэффициента пересчёта [43]. Животным контрольной группы по той же схеме вводили ФР ($n = 13$). В ПНД 28 молодых крыс отсаживали от самок в новые клетки (57×37×19 см). В ПНД 56 проводили тестирование поведения животных с использованием общепринятых методик.

Тестирование поведения

Тесты проводили в дневное время с 10:00 до 17:00, чередуя клетки с животными опытной (дипротин А) и контрольной (ФР) групп для снижения влияния фактора суточной активности крыс. Оценку двигательной (горизонтальной) и исследовательской (вертикальной) активности проводили в автоматизированном тесте «Открытое поле» (аОП) (Opto-Varimex, Columbus Instruments, США). Оценку тревожно-подобного поведения проводили в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (видеосистема VideoMot2, TSE System, Германия) по следу-

ющим показателям: число заходов и время, проведенное в открытых и закрытых рукавах лабиринта; число и длительность вертикальных стоек, характеризующих исследовательскую активность животных; число эпизодов и суммарную длительность груминга, отражающих эмоциональное напряжение крыс. Оценку депрессивно-подобного поведения проводили в тесте «Принудительное плавание». Фиксировали длительность активного и пассивного плавания (слабые гребки лапами, необходимые для поддержания тела на плаву) и состояния иммобильности (отсутствие плавательных движений). Кроме того, оценивали латентный период иммобильности и вычисляли ритмологический индекс депрессивности (ИД), определяемый отношением числа коротких периодов иммобильности длительностью до 6 с к общему числу периодов активного плавания. Каждую крысу тестировали только один раз в день, интервал между тестами составлял не менее 24 ч. После тестирования каждого животного экспериментальную установку дезодорировали 70%-м спиртом и высушивали с помощью бумажных салфеток. Подробное описание использованных методик приведено в статье [32].

Оценку сенсомоторной реактивности и кратковременного привыкания по показателям реакции вздрагивания проводили с использованием модульной установки, сконструированной для одновременной регистрации акустического стартл-ответа (АСО) у двух крыс (Colbourn Instruments, USA). Тестирование проводили по протоколу комбинированной оценки кратковременного привыкания (неассоциативного обучения) и ПСТ в единой экспериментальной сессии в соответствии с методическими рекомендациями [44]. Животных фиксировали в пеналах (8×15 см) с решетчатым верхом и помещали на чувствительные к колебаниям платформы со встроенными пьезоэлектрическими акселерометрами. Платформы находились в свето- и звукоизолированной вентилируемой камере. После 5-минутного периода адаптации на фоне белого шума (70 дБ) последовательно предъявляли 121 сверхпороговый сигнал (120 дБ, 20 мс) с фиксированным интервалом 10 с. Далее без перерыва предъявляли 40 сигналов четырех типов: одиночный сверхпороговый стимул (120 дБ, 10 предъявлений) и три комбинации сигналов, когда сверхпороговому сигналу предшествовал подпороговый звуковой сигнал (предстимул) меньшего уровня – 73, 75 и 80 дБ (длительностью 20 мс каждый). Каждую комбинацию сигналов предъявляли по 10 раз. Интервал между предстимулом и стандартным сигналом составлял 100 мс. Интервалы между предъявлениями одиночного сверхпорогового сигнала и трех его комбинаций с предстимулом были псевдорандомизированы

(от 10 до 20 с) и составляли в среднем $15,9 \pm 0,4$ с. Время принудительной вентиляции камеры после каждой попытки составляло 7 с. Порядок предъявления сигналов исключал следование двух одинаковых сигналов друг за другом. Амплитуду АСО (пик реакции вздрагивания) для каждого животного определяли на микроЭВМ IBM PC/IT по максимальному напряжению, пропорциональному скорости смещения пьезоэлектрического акселерометра платформы в течение 200 мс после подачи сверхпорогового стимула, и выражали в условных граммах (усл. г). Латентность также рассчитывалась автоматически как время достижения максимальной амплитуды АСО (мс).

Рассчитывали среднюю величину базовой амплитуды АСО на 10 предъявлений стандартного сигнала A_{120} . Для оценки ПСТ эту величину принимали за 100%. Также рассчитывали среднюю величину амплитуды АСО на 10 предъявлений каждой из трех комбинаций модулирующего звукового сигнала уровня «х» со стандартным сигналом – A_x . Для расчета ПСТ использовали следующую формулу: $\text{ПСТ}\% = 100\% - A_x/A_{120} * 100\%$. Для каждого животного, и затем для группы, рассчитывали ПСТ_x для всех попыток одного типа. Затем рассчитывали средние величины $\text{ПСТ}_{\text{ср}}$ по трем комбинациям сигналов. Также рассчитывали среднюю величину латентного периода достижения базовой амплитуды АСО на 10 предъявлений сверхпорогового сигнала Лат_{120} .

О кратковременном привыкании судили по динамике снижения амплитуды АСО в сессии (121 сигнал, исключая сильно варьирующий АСО на первый сигнал). Для анализа данных ответы группировали в 12 блоков по 10 ответов в каждом. Для каждого животного рассчитывали среднюю величину амплитуды АСО на 120 предъявленных стандартных сигналов $A_{\text{ср}120}$, затем рассчитывали средние величины показателей по блокам в каждой группе – $A_{\text{ср}}(\text{блок } n)$, где n – номер блока. Оценивали динамику снижения $A_{\text{ср}}(\text{блок } n)$ от 1-го блока к последнему, рассчитывая относительное снижение амплитуды в каждом блоке по формуле $[A_{\text{ср}(\text{блок } n)} / A_{\text{ср}(\text{блок } 1)} * 100\%] - 100\%$. В соответствии с формулой отрицательные значения характеризуют выраженность относительного снижения амплитуды АСО, то есть выраженность привыкания, положительные значения или отсутствие статистически значимого относительного снижения амплитуды АСО свидетельствуют о нарушении привыкания.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили по алгоритму пакета программ Statistica for Windows, версия 13.5.0.17. В случае соответствия распределения данных нормальному закону (критерий Колмогорова-Смир-

нова) для сравнения средних значений двух независимых выборок применяли *t*-критерий Стьюдента. Для анализа динамики показателей применяли Repeated measures ANOVA с апостериорным сравнением средних значений в группах по LSD-критерию Фишера. Данные представляли в виде $M \pm S.E.M$. Если гипотезу о нормальном характере распределения данных отвергали, то для сравнения выборок использовали непараметрический *U*-тест Манна-Уитни (*M-U* тест), результаты представляли в виде медианы с первым и третьим квартилями – $Me (Q1; Q3)$. Принятый уровень значимости составлял 5%.

Результаты

В возрасте 2 мес у крыс не было выявлено межгрупповых различий по весу животных (ФР – $210,0 \pm 2,0$ г; Д – $211,7 \pm 3,3$ г) и по показателям поведения в аОП: суммарная локомоторная активность за 10 мин наблюдения – $1284,7 \pm 185,4$ см и $997,8 \pm 169,5$ см ($p = 0,27$, *t*-критерий), исследовательская активность (число стоек за 10 мин) – $15,0 [12,0; 18,0]$ и $14,0 [2,0; 19,0]$ ($p = 0,23$, *M-U*) для групп Д и ФР соответственно. В течение сессии горизонтальная активность животных сходным образом снижалась в обеих группах (фактор «Минута тестирования»: $F(1, 32) = 1,22$, $p = 0,28$, Repeated Measures ANOVA) (рис. 1 А/А); межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости. Динамика снижения вертикальной активности имела аналогичный характер (результаты не приведены).

В тесте «Принудительное плавание» животные группы Д демонстрировали признаки депрессивно-подобного поведения: длительность пассивного плавания была больше, чем у крыс контрольной группы (рис. 1 Б/В), латентный период первого эпизода иммобильности в группе Д ($240,0 [129,0; 278,0]$ с) был снижен по сравнению со значениями показателя в группе ФР ($446,0 [295,0; 550,0]$ с; $p = 0,02$, *M-U* тест); а ИД – повышен ($0,8 [0,0; 1,8]$ и $0,3 [0,6; 0,7]$, соответственно; $p = 0,05$, *M-U* тест).

В тесте ПКЛ не было выявлено различий по общепринятому показателю тревожно-подобного поведения – предпочтению посещения открытых рукавов ПКЛ, однако животные группы Д демонстрировали сниженную исследовательскую активность (по показателям числа и длительности стоек, рис. 1 В/С и Г/Д) и повышенное эмоциональное напряжение, проявляющееся в увеличении средней длительности эпизодов груминга по сравнению с крысами ФР (рис. 1 Д/Е).

Анализ изменения амплитуды АСО на сверхпороговый стимул в процессе оценки привыкания выявил влияние фактора «Номер блока» ($F(10, 320) = 6,75$, $p < 0,0001$, Repeated Measures ANOVA) и взаимодействие факторов

«Номер блока» × «Группа» ($F(10, 320) = 1.893$, $p = 0,045$). Относительная амплитуда АСО в группе ФР снижалась, начиная с блока 7; снижение в группе Д не было статистически значимым (рис. 2 А/А). Относительное снижение АСО в блоке 7 у крыс группы ФР было более выражено, чем у крыс группы Д. Величины A_{cp120} в группах статистически значимо не различались [$F(1, 32) = 0,740$, $p = 0,396$] и составили $129,0 \pm 29,7$ в группе ФР, $173,2 \pm 35,9$ в группе Д.

В процессе оценки ПСТ A_{120} статистически значимо не различалась в опытной и контрольной группах ($153,7 \pm 35,6$ и $104,8 \pm 24,3$, соответственно, $p = 0,33$, *t*-тест Стьюдента) и снижалась в обеих группах при предъявлении предстимулов нарастающего уровня: $F(3, 96) = 20,27$, $p < 0,0001$, Repeated Measures ANOVA; взаимодействия факторов «Группа» × «Величина предстимула» не обнаружено: $F(3, 96) = 0,41$, $p = 0,74$. Средняя величина ПСТ в группе Д ($23,20 \pm 3,43\%$) была снижена по сравнению с контрольными значениями ($38,20 \pm 4,16\%$) ($p = 0,01$, *t*-тест Стьюдента). Величина ПСТ в обеих группах прямо зависела от уровня предстимульного сигнала: $F(2, 64) = 7,95$, $p = 0,0008$ (рис. 2 Б/В). ПСТ в группе Д было ниже, чем в группе ФР $F(1, 32) = 7,57$, $p = 0,01$. Взаимодействия факторов «Группа» × «Величина предстимула» не выявлено $F(2, 64) = 0,51$, $p = 0,60$.

Лат₁₂₀ в группах ФР и Д статистически значимо не различалась ($47,14 \pm 1,95$ мс и $47,60 \pm 2,92$ мс, соответственно). Не выявлено влияния факторов «Группа» ($F(1, 32) = 0,06$, $p = 0,80$) и «Величина предстимула» ($F(2, 64) = 1,74$, $p = 0,18$) на величину латентности АСО, также не обнаружено взаимодействия этих факторов ($F(2, 64) = 0,74$, $p = 0,48$).

Обсуждение

Молодые взрослые животные группы Д в возрасте 2 мес демонстрировали нарушения эмоционально-мотивационной деятельности (снижение исследовательской активности, увеличение времени пассивного плавания, эмоциональное напряжение), которые можно интерпретировать как признаки развития депрессивно-подобного состояния. Поведенческих коррелятов повышенной тревожности в тесте ПКЛ не было выявлено. Ранее в наших исследованиях было показано, что дипротин А в условиях его введения крысам в ПНД 5–18 в той же дозе, которую использовали в настоящей работе (2 мг/кг), вызывает развитие смешанного тревожно-депрессивного состояния у крыс в подростковом и взрослом возрасте [32]. Однако тревожно-подобное поведение проявлялось только на ранних этапах наблюдения, в возрасте 1 мес., тогда как

симптомы депрессии были выявлены в возрасте 1 мес. и сохранялись у взрослых крыс в возрасте 2 и 3 мес. Таким образом, в настоящей работе оценки уровня тревожности и депрессивно-подобного поведения у крыс, подвергнутых неонатальному действию дипротина А, согласуются с ранее полученными данными.

В настоящем исследовании впервые показано, что нарушения поведения у крыс после неонатального введения дипротина А сопровождаются дефицитом обучения (кратковременного привыкания) и ПСТ по показателям акустического стартл-рефлекса. При этом амплитуда и латентность АСО не отличаются от контрольных зна-

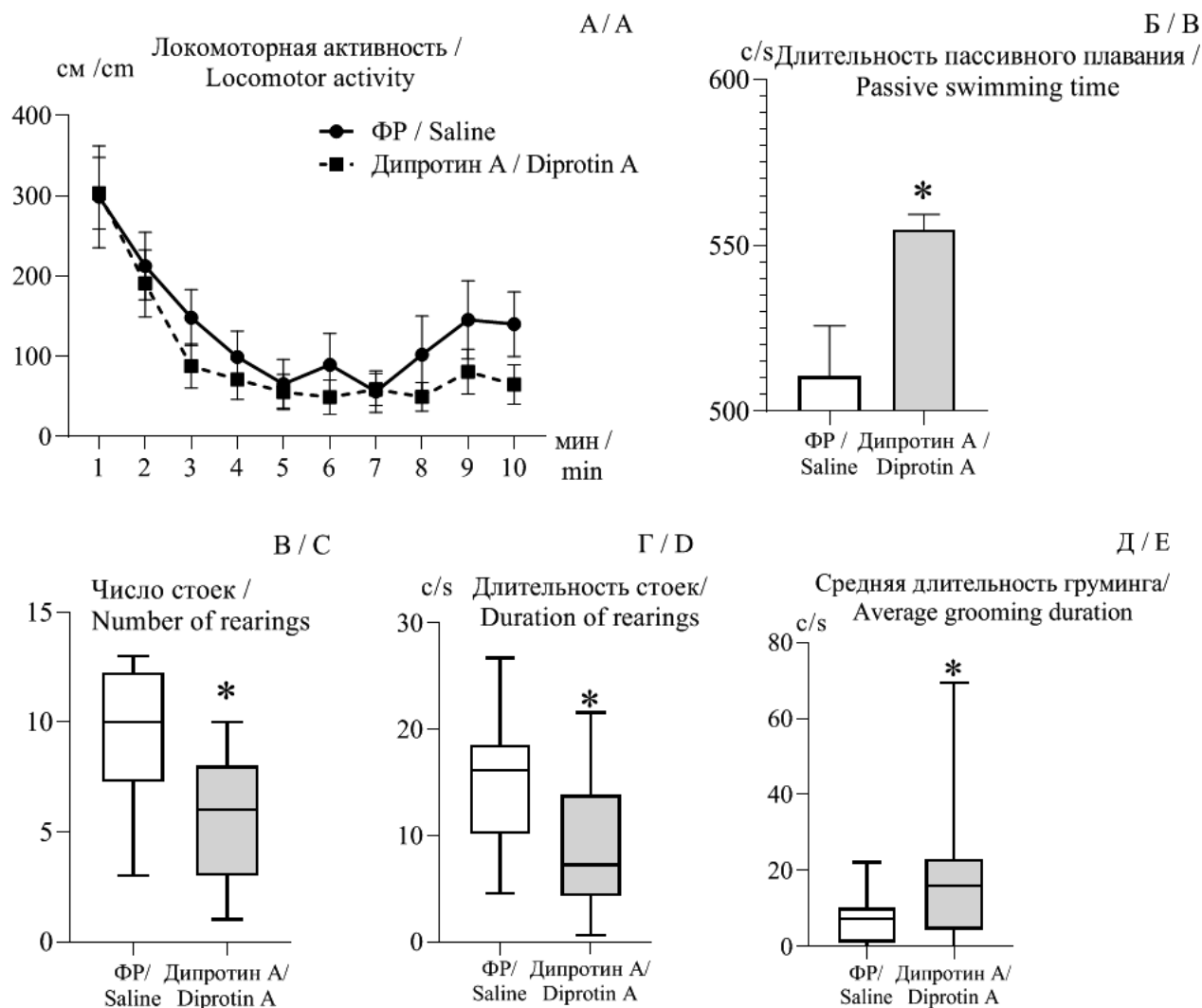


Рис. 1. Показатели поведенческой активности крыс, подвергнутых неонатальному действию дипротина А, по сравнению с крысами, подвергнутыми неонатальному действию физиологического раствора (ФР).

А – горизонтальная двигательная (локомоторная) активность (см) в автоматизированном тесте «Открытое поле»; Б – длительность пассивного плавания (с) в тесте «Принудительное плавание»: * $p = 0,001$, t-тест Стьюдента; исследовательская активность в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»; В – число стоек, Г – суммарная длительность стоек (с); * $p < 0,03$, М-У тест; Д – средняя длительность эпизодов груминга (с) $p = 0,054$, М-У тест.

Fig. 1. Behavioral measures in rats exposed to the diprotin A in the early postnatal period compared to the rats exposed to saline.

А – horizontal motor (locomotor) activity (cm) in the automated open field test; Б – passive swimming time (s) in the forced swimming test: * $p = 0.001$, Student t-test; exploratory activity in the elevated plus maze test; В – number of rearing; Д – total rearing time, * $p < 0.03$, Mann-Whitney U-test; Е: average grooming time (s) $p = 0.054$, Mann-Whitney U-test.

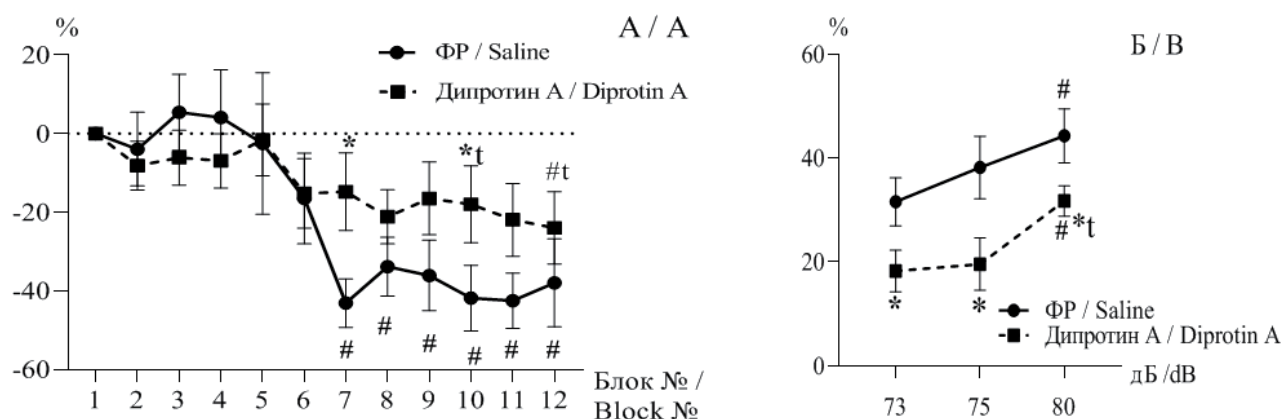


Рис. 2. Динамика привыкания в течение сессии (А) и изменение величины предстимульного торможения (ПСТ) в зависимости от уровня предстимульного сигнала (Б) по показателям акустического стартл-рефлекса у крыс, подвергнутых неонатальному действию дипротина А или физиологического раствора.

А: по горизонтальной оси – номер блока; по вертикальной оси – изменение амплитуды АСО относительно блока 1 (%). # $p < 0,01$ и # $t p = 0,08$ по сравнению с величиной изменения амплитуды в блоке 2 в той же группе; * $p = 0,03$ и * $t p < 0,08$ по сравнению с амплитудой АСО в данном блоке в группе ФР (Repeated Measures ANOVA, *post hoc* LSD-тест).

Б: по горизонтальной оси – уровень предстимульного сигнала; по вертикальной оси – величина ПСТ (%). * $p \leq 0,05$, * $t p = 0,07$ по сравнению со значением в группе ФР при соответствующем уровне предстимула; # $p \leq 0,02$ по сравнению с ПСТ₇₃ в той же группе (Two-Way ANOVA, *post hoc* LSD-тест).

Fig. 2. Dynamics of within-session habituation in the acoustic startle reflex (A) and changes in the magnitude of prepulse inhibition (PPI) depending on the level of the prepulse signal (B) in rats exposed to the neonatal action of diprotin A or saline.

A: The horizontal axis: the block's number; the vertical axis: change in the acoustic startle response amplitude relative to the block 1 (%). # $p < 0.01$ and # $t p = 0.08$ compared to the value in block 2 in the same group; * $p = 0.03$ and * $t p < 0.08$ compared to the acoustic startle response amplitude in the respective block in the saline-treated group (Repeated Measures ANOVA followed by LSD test).

B: The horizontal axis: prepulse signal level; the vertical axis: PPI (%). * $p \leq 0.05$, * $t p = 0.07$ compared to the value in the saline-treated group at the respective prepulse level; # $p \leq 0.02$ compared to the PPI₇₃ in the same group (Two-Way ANOVA, *post hoc* LSD test).

чений. Привыкание к стимулу и ПСТ – две формы пластичности реакции испуга, которые приводят к ослаблению рефлекса, однако эти показатели отражают разные процессы обработки сенсорной информации в мозге [45].

Кратковременное привыкание в течение одной сессии в условиях предъявления повторяющихся однотипных стимулов характеризуется снижением реакции организма на неугрожающий стимул, которое не вызвано адаптацией рецепторов или мышечным утомлением, но обусловлено изменениями в обрабатывающих и исполнительских нейронных сетях [46]. Этот процесс требует построения и постоянного обновления следа сенсорной памяти после предъявления стимула, а обработка такой информации в памяти мешает генерации поведенческого ответа. Привыкание рассматривают как форму сенсорной фильтрации, поскольку оно позволяет организму адаптироваться к окружающей среде.

Показатель ПСТ был предложен в качестве операционного индекса сенсомоторного стробирования – способности организма подавлять сенсорный вход, поскольку он объединяет информацию как от сенсорных стиму-

лов, так и от двигательных реакций [47]. Согласно одной из гипотез, когда слабый стимул предшествует интенсивному, в мозге активируются два процесса: один предназначен для обработки предстимула, а второй подавляет обработку стартового стимула, блокируя внимание в интервале от 30 до 500 мс [48]. В нашей работе интервал между предъявлением предстимула и основного стимула составлял 100 мс, то есть были выполнены условия, необходимые для генерации ПСТ.

Как сказано выше, по совокупности выявленных в нашей работе нарушений поведения можно говорить о депрессивно-подобном состоянии у крыс в возрасте 2 мес. после неонатального действия дипротина А. В немногочисленных исследованиях больных с депрессивным расстройством без психотического компонента наблюдали лишь тенденцию к более низким значениям ПСТ по сравнению со здоровыми людьми [49], в то время как у больных шизофренией дефицит ПСТ значительно выражен [50]. Однако в исследовании с учетом пола пациентов был выявлен статистически значимый дефицит ПСТ только у мужчин с депрессией [51]. Сопоставление

полученных в нашей работе данных по нарушению ПСТ у самцов крыс с результатами клинических исследований свидетельствует в пользу валидности экспериментальной модели депрессивно-подобного состояния клиническому прообразу депрессии, однако выраженный дефицит ПСТ не исключает наличия психотической симптоматики у взрослых крыс после неонатального действия дипротина А.

Гипотезу о том, что нарушения ПСТ и привыкания могут быть связаны с когнитивным дефицитом при психических заболеваниях и служить их предикторами или маркерами, проверили в экспериментах на грызунах. У нативных инбредных мышей C57BL/6, которых не рассматривают в качестве модели какого-либо психопатологического состояния, показатели пространственной референтной и рабочей памяти в водном лабиринте Морриса, а также контекстуальное условно-рефлекторное замирание прямо коррелировали с исходным уровнем ПСТ. Выявлена корреляция между привыканием к стимулу и референтной памятью: более выраженный эффект привыкания был связан с более высокой точностью пространственного поиска [52]. Сходные результаты получены на генетически гетерогенной линии крыс: животные с низким уровнем ПСТ демонстрировали нарушение рабочей и долговременной пространственной памяти, худшую когнитивную гибкость в водном лабиринте Морриса, а также снижение социального взаимодействия с конспецификами – поведенческие паттерны, характерные для шизофрении [53]. В современных исследованиях дефицит ПСТ и/или привыкания рассматривают как трансдиагностические процессы, характерные для нескольких групп нейropsychических заболеваний, в том числе для психических расстройств, связанных с эмоциональной дисрегуляцией [47], однако отмечена специфика нарушений при разных нозологических формах неврологических и психических нарушений [54].

Ранее в наших исследованиях снижение величины ПСТ наблюдали у крыс на модели дофамин-дефицит-зависимого депрессивного синдрома, вызванного субхроническим системным введением взрослым крысам нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина. Нарушения сенсомоторного стробирования были выявлены у крыс в восстановительном периоде поведения через неделю после отмены препарата независимо от уровня тревожности. Вероятно, снижение ПСТ ассоциировано с долгосрочной дисфункцией дофаминергической системы [55]. Ингибиторы ДПП-IV, вводимые в неонатальный период развития крысят, модулируют метаболизм моноаминов в структурах мозга и приводят к нарушению обмена серотонина и дофамина в стриатуме взрослых крыс

[56]. Данные, полученные в наших исследованиях, согласуются с представлениями о существенной роли дофамина в генезе ПСТ [57].

Действие дипротина А на крысят в сенситивный период развития мозга и созревания системы ДПП-IV приводило к многомесячным нарушениям поведения, которые мы рассматриваем как модель смешанного тревожно-депрессивного расстройства, связанного с нарушением развития нервной системы в раннем онтогенезе [31, 32]. Нарушения сенсомоторного торможения входят в число симптомов психоневрологических расстройств, связанных с нарушениями развития [47]. У пациентов с сочетанной тревогой и депрессией было обнаружено снижение уровня ПСТ, сходное с дефицитом ПСТ при психотических нарушениях [58]. По мнению авторов, такое коморбидное расстройство является фактором высокого риска развития более серьезного психического заболевания. Возможно, наблюдаемые в настоящей работе нарушения привыкания и ПСТ при тревожно-депрессивном состоянии, вызванном ранним действием ингибитора ДПП-IV, являются физиологическими маркерами риска развития более тяжелых психотических нарушений.

Полученные в настоящем исследовании результаты поддерживают высказанную нами ранее гипотезу [32] о том, что ингибирование ДПП-IV в раннем онтогенезе может быть триггером возникновения длительного тревожно-депрессивного состояния во взрослом возрасте. Введение ингибитора ДПП-IV на стадии созревания ее ферментативной активности могло привести к пролонгированному изменению функционирования (повышению активности) как самой ДПП-IV, так и родственных ей белков. Это, в свою очередь, могло отразиться на уровнях пептидов-субстратов ДПП-IV (например, NPY и PACAP), вовлеченных в опосредование аффективных и когнитивных процессов в мозге, в том числе сенсомоторного торможения. Так, стресс в раннем периоде жизни крысят (материнская депривация) приводил у взрослых животных к нарушению ПСТ, которое сопровождалось снижением уровня NPY в структурах мозга [59]. Для другого субстрата ДПП-IV – PACAP, выполняющего роль нейромедиатора, нейромодулятора и нейротрофического фактора, была выявлена связь с психическими расстройствами, включая шизофрению. Мыши с генетическим дефицитом PACAP демонстрировали сниженное ПСТ по сравнению с контрольными животными при введении галлюциногенного агониста 5-HT₂-рецепторов [60]. Предположение об изменении уровня пептидов-субстратов ДПП-IV в мозге в случае неонатального действия ингибиторов этой пептидазы, в частности дипротина А, требует экспериментальной проверки.

Выводы

1. Ингибирование активности фермента дипептидилпептидазы-IV путем введения крысам дипротина А в постнатальные дни 5–18 приводило к развитию признаков депрессивно-подобного поведения и снижению исследовательской активности у взрослых крыс в возрасте 2 месяцев.
2. Нарушения поведения у взрослых крыс после неонатального действия дипротина А сопровождались дефицитом неассоциативного обучения

(кратковременного привыкания) и предстимульного торможения по показателям акустического стартл-рефлекса. Дефицит предстимульного торможения может свидетельствовать о наличии психотического компонента у взрослых крыс, подвергнутых неонатальному действию дипротина А.

3. Полученные результаты поддерживают представления о том, что ингибирование дипептидилпептидазы-IV в раннем онтогенезе может быть триггером возникновения длительных эмоционально-мотивационных расстройств во взрослом возрасте.

Литература

(п.п. 1–4; 6–24; 26–30; 32–42; 44–60 см. в References)

5. Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н. Пептидергические механизмы регуляции эмоционально-мотивационного поведения. *Успехи физиол. наук.* 2010; 41(2): 3–26. PMID: 20469601
25. Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А. и др. Влияние новых ингибиторов дипептидилпептидазы IV на депрессивно-подобное поведение мышей. *Патогенез.* 2018; 16(3): 39–43. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.03.39-43>
31. Крупина Н.А., Кушнарева Е.Ю., Хлебникова Н.Н. и др. Экспериментальная модель тревожно-депрессивного состояния у крыс, подвергшихся воздействию ингибитора дипептидилпептидазы IV метионил-2(S)-цианопирролидина в раннем постнатальном периоде. *Ж. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2009; 59(3): 360–72.
43. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020; 10(1): 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>

References

1. Volkow N.D., Gordon J.A., Bianchi D.W. et al. The healthy brain and child development study (HBCD): NIH collaboration to understand the impacts of prenatal and early life experiences on brain development. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2024; 69: 101423. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2024.101423>
2. Abate B.B., Sendekie A.K., Merchaw A. et al. Adverse childhood experiences are associated with mental health problems later in life: An umbrella review of systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology.* 2025; 84(1): 48–64. <https://doi.org/10.1159/000542392>
3. Lowry E., McInerney A., Schmitz N., Deschênes S.S. Adverse childhood experiences and cognitive function in adulthood: examining the roles of depressive symptoms and inflammation in a prospective cohort study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2022; 57: 2367–77. <https://doi.org/10.1007/s00127-022-02315-w>
4. Bernstein H.G., Keilhoff G., Dobrowolny H., Steiner J. The many facets of CD26/dipeptidyl peptidase 4 and its inhibitors in disorders of the CNS – a critical overview. *Rev. Neurosci.* 2022; 34(1): 1–24. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0026>
5. Krupina N.A., Khlebnikova N.N. Peptidergic mechanisms in the regulation of emotional and motivational behavior. *Usp. Fiziol. Nauk.* 2010; 41(2): 3–26. PMID: 20469601 (In Russian)
6. Dahan M., Zohar J., Todder D. et al. Exploring the anxiolytic potential of NPY by a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor in an animal model of PTSD. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2024; 27(12): pyae062. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae062>
7. Yarpuz A.Y., Yilmaz A., Soykan A. et al. Levels of adenosine deaminase and dipeptidyl peptidase IV in patients with panic disorder. *Turkish J. Psychiatry.* 2008; 19(2): 149–56.
8. Naralan Y.S., Doğan Ö., Elgün S. et al. The activity of adenosine deaminase and dipeptidyl peptidase IV in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Atten. Disord.* 2024; 28(1): 25–30. <https://doi.org/10.1177/10870547231197212>
9. Zheng T., Liu Y., Qin S. et al. Increased dipeptidyl peptidase-4 activity is associated with high prevalence of depression in middle-aged and older adults: a cross-sectional study. *J. Clin. Psychiatry.* 2016; 77(10): e1248–e1255. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10154>
10. Deng J., Lamb J.R., Mckeown A.P. et al. Identification of altered dipeptidyl-peptidase activities as potential biomarkers for unipolar depression. *J. Affect. Disord.* 2013; 151(2): 667–72. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.07.015>
11. Naralan Y.S., Gül A.H., Altunkaynak K. Is autism spectrum disorder an inflammation? *İdegyógyászati Szemle (Clinical Neuroscience).* 2023; 76(5–6): 212–6. <https://doi.org/10.18071/isz.76.0212>
12. Golub Y., Stonawski V., Plank A.C et al. Anxiety is associated with dp-piv alterations in children with selective mutism and social anxiety disorder: A pilot study. *Front. Psychiatry.* 2021; 12: 644553. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644553>
13. Hui E.K., Mukadam N., Kohl G., Livingston G. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2025; 104(3): 627–48. <https://doi.org/10.1177/13872877251319054>
14. Piatkowska-Chmiel I., Gawronska-Grzywacz M., Pawlowski K. et al. Restoring brain pathways involved in diabetes-associated neurocognitive disorders: The potential of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as a therapeutic strategy. *Curr. Neuropharmacol.* 2025; 23(4): 426–38. <https://doi.org/10.2174/1570159X22666240517094428>

15. Andrew N.E., Srikanth V. plasma soluble dipeptidyl peptidase-4: a possible mechanism for identifying and managing poststroke cognitive impairment. *Stroke*. 2023; 54(1): 122–3. <https://doi.org/10.1161/STROKEA-HA.122.041522>
16. Jiang X., Li J., Yao X., Ding H. et al. Neuroprotective effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor on Alzheimer's disease: a narrative review. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1361651. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1361651>
17. Lei M., Guo X., Yao Y. et al. Trelagliptin relieved cognitive impairment of diabetes mellitus rats: Involvement of PI3K/Akt/GSK-3 β and inflammation pathway. *Exp. Gerontol.* 2023; 182: 112307. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112307>
18. Hung Y.W., Lu G.L., Chen H.H. et al. Gliptins normalize posttraumatic hippocampal neurogenesis and restore cognitive function after controlled cortical impact on sensorimotor cortex. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 165: 115270. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115270>
19. Siddiqui N., Ali J., Parvez S. et al. Neuroprotective role of DPP-4 inhibitor linagliptin against neurodegeneration, neuronal insulin resistance and neuroinflammation induced by intracerebroventricular streptozotocin in rat model of Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* 2023; 48(9): 2714–30. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03924-w>
20. El Yacoubi M., Vaugeois J., Marguet D. et al. Behavioral characterization of CD26 deficient mice in animal tests of anxiety and antidepressant-like activity. *Behav. Brain Res.* 2006; 171(2): 279–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2006.04.003>
21. Frerker N., Raber K., Bode F. et al. Phenotyping of congenic dipeptidyl peptidase 4 (DP4) deficient Dark Agouti (DA) rats suggests involvement of DP4 in neuro-, endocrine, and immune functions. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47: 275–87. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2009.064>
22. Krupina N.A., Zolotov N.N., Bogdanova N.G. et al. Activities of prolyl endopeptidase and dipeptidyl peptidase iv in brain structures of rats with dopamine deficiency-dependent MPTP-induced depressive syndrome. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2006; 142(5): 554–6. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10517-006-0416-5>
23. Krupina N.A., Bogdanova N.G., Khlebnikova N.N. et al. Benzyloxy-carbonyl-methionyl-2(S)-cyanopyrrolidine, a prolyl endopeptidase inhibitor, modulates depression-like behavior of rats in forced swimming test and activities of proline-specific peptidases in the brain structures. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2013; 154(5): 606–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2010-y>
24. Nazeem M., Wahdan S.A., El-Naga R.N., Gad A.M. Saxagliptin ameliorated the depressive-like behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rats: impact on incretins and AKT/PI3K pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2021; 912: 174602. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174602>
25. Kapitsa I.G., Ivanova A.A., Voronina O.A. et al. Effects of new dipeptidyl peptidase IV inhibitors on depressive behavior of mice. *Patogenez.* 2018; 16(3): 39–43. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2018.03.39-43> (in Russian)
26. Zoicas I., Kornhuber J. Early treatment with vildagliptin and linagliptin reduces social fear and prevents the onset of comorbid depression in a mouse model of social anxiety disorder. *Neuropharmacology.* 2025; 279: 110656. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110656>
27. Zoicas I., Mühle C., von Hörsten S. et al. Sitagliptin as a therapeutic approach for social anxiety disorder: the role of DPP4 and NPY in modulating social fear and comorbid depressive-like behavior in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2025; 50(11): 1724–31. <https://doi.org/10.1038/s41386-025-02146-8>
28. Listos J., Listos P., Baranowska-Bosiacka I. et al. Linagliptin, a selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, reduces physical and behavioral effects of morphine withdrawal. *Molecules.* 2022; 27(8): 2478. <https://doi.org/10.3390/molecules27082478>
29. Möller C., Sommer W., Thorsell A. et al. Anxiogenic-like action of centrally administered glucagon-like peptide-1 in a punished drinking test. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002; 26(1): 119–22. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(01\)00223-8](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00223-8)
30. van der Veen R., Bonapersona V., Joëls M. The relevance of a rodent cohort in the Consortium on Individual Development. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2020; 45: 100846. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2020.100846>
31. Krupina N.A., Kushnareva E.I., Khlebnikova N.N. et al. Experimental model of anxiety-depression state in rats exposed to inhibitor of dipeptidyl peptidase IV methionyl-2(S)-cyano-pyrrolidine in early postnatal period. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova.* 2009; 59(3): 360–72 (In Russian)
32. Krupina N.A., Khlebnikova N.N. Neonatal Exposure to the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors Diprotin A and Sitagliptin Induces Depression-Like Behavior, Anxiety, and Latent Aggression in Adolescent and Adult Rats. *J. Behav. Brain Sci.* 2016; 6(4): 167–83. <https://doi.org/10.4236/jbbs.2016.64018>
33. Khlebnikova N.N., Krupina N.A., Kushnareva E.Yu., Orlova I.N. Differences in active avoidance conditioning in male and female rats with experimental anxiety-depressive disorder. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2015; 159(3): 337–40. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2956-z>
34. Kushnareva E.Yu., Krupina N.A., Khlebnikova N.N. et al. Activities of proline-specific peptidases in brain structures of rats with experimental anxiety-depressive state caused by administration of dipeptidyl peptidase IV inhibitor in the early postnatal period. *Bull. Experim. Biol. Med.* 2011; 151(6): 675–9. <https://doi.org/10.1007/s10517-011-1413-x>
35. Zubkov E.A., Zorkina Y.A., Orshanskaya E.V. et al. Changes in gene expression profiles in adult rat brain structures after neonatal action of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Neuropsychobiology.* 2017; 76(2): 89–99. <https://doi.org/10.1159/000488367>
36. Brust P., Bech A., Kretzschmar R., Bergmann R. Developmental changes of enzymes involved in peptide degradation in isolated rat brain microvessels. *Peptides.* 1994; 15(6): 1085–8.
37. De la Casa L.G., Mena A., Puentes A. Startle response and prepulse inhibition modulation by positive- and negative-induced affect. *Int J Psychophysiol.* 2014; 91(2): 73–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.10.017>
38. Swerdlow N.R., Braff D.L., Geyer M.A. A Sensorimotor gating of the startle reflex: what we said 25 years ago, what has happened since then, and what comes next. *J. Psychopharmacol.* 2016; 30(11): 1072–81. <https://doi.org/10.1177/0269881116661075>
39. Doornaert E.E., Mohamad A.E., Johal G. et al. Not a deficit, just different: Prepulse inhibition disruptions in autism depend on startle stimulus intensities. *ENeuro.* 2024; 11(9): ENEURO.0179-24.2024. <https://doi.org/10.1523/ENeuro.0179-24.2024>
40. Bo Q., Mao Z., Tian Q. et al. Impaired sensorimotor gating using the acoustic prepulse inhibition paradigm in individuals at a clinical high risk for psychosis. *Schizophr. Bull.* 2021; 47(1): 128–

37. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa102> Erratum in: *Schizophr. Bull.* 2021; 47(1): 268. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa142>
41. Swerdlow N.R., Light G.A. Animal models of deficient sensorimotor gating in schizophrenia: are they still relevant? In: Robbins T.W., Sahakian B.J. (eds) *Transl Neuropsychopharmacol. Current Topics Behav. Neurosci.* 2016; 28: 305–25. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/7854_2015_5012
42. Blanch A., Balada F., Aluja A. Habituation in acoustic startle reflex: individual differences in personality. *Int. J. Psychophysiol.* 2014; 91(3): 232–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.01.001>
43. Shekunova E.V., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *Vedomosti Nauchnogo centra ehkspertizy sredstv medicinskogo primeneniya (The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products)*. 2020; 10(1): 19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28> (In Russian)
44. Valsamis B., Schmid S. Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *J. Vis. Exp.* 2011; (55): e3446. <https://doi.org/10.3791/3446>
45. Naysmith L.F., O'Daly O., Solana A.B et al. Investigating acoustic startle habituation and prepulse inhibition with silent functional MRI and electromyography in young, healthy adults. *Front. Hum. Neurosci.* 2024; 18: 1436156. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1436156>
46. Rankin C.H., Abrams T., Barry R.J. et al. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2009; 92(2): 135–8. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.09.012>
47. Santos-Carrasco D., De la Casa L.G. Prepulse inhibition deficit as a transdiagnostic process in neuropsychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychol.* 2023; 11(1): 226. <https://doi.org/10.1186/s40359-023-01253-9>
48. Fulcher N., Azzopardi E., De Oliveira C. et al. Deciphering midbrain mechanisms underlying prepulse inhibition of startle. *Prog Neurobiol.* 2020; 185: 101734. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101734>
49. Perry W., Minassian A., Feifel D. Prepulse inhibition in patients with non-psychotic major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2004; 81(2): 179–84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(03\)00157-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00157-5)
50. Kohl S., Heekeren K., Klosterkötter J., Kuhn J. Prepulse inhibition in psychiatric disorders-apart from schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47(4): 445–52. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.11.018>
51. Hantsoo L., Golden C.E.M., Kornfield S. et al. Startling differences: Using the acoustic startle response to study sex differences and neurosteroids in affective disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018; 20(6): 40. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0906-y>
52. Singer P., Hauser J., Llano Lopez L.H. et al. Prepulse inhibition predicts working memory performance whilst startle habituation predicts spatial reference memory retention in C57BL/6 mice. *Behav. Brain Res.* 2013; 242: 166–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.011>
53. Sampedro-Viana D., Cañete T., Mourelo L. et al. Low prepulse inhibition predicts lower social interaction, impaired spatial working memory, reference memory and cognitive flexibility in genetically heterogeneous rats. *Physiol. Behav.* 2023; 271: 114355. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114355>
54. Storozheva Z.I. Startle response and its prepulse modification in health and under different psychopathologies: Could we find any specific patterns? *World J. Psychiatry.* 2025; 15(8): 107791. <https://doi.org/10.5498/wjp.v15.i8.107791>
55. Krupina N.A., Orlova I.N., Kryzhanovskii G.N. Sensomotornaia reaktivnost' (po akusticheskomu startle-otvetu) u krys s éksperimental'nym depressivnym sindromom. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2001; 51(1): 89–97 (in Russian)
56. Khlebnikova N.N., Orshanskaya E.V., Narkevich V.B. et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Diprotin A and Sitagliptin Administered on Weeks 2-3 of Postnatal Development Modulate Monoamine Metabolism in the Striatum of Adult Rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163(2): 190–4. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3763-5>
57. Powell S.B., Young J.W., Ong J.C. et al. Atypical antipsychotics clozapine and quetiapine attenuate prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice. *Behav. Pharmacol.* 2008; 19(5–6): 562–5. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830dc110>
58. Storozheva Z.I., Akhupkin R.V., Bolotina O.V. et al. Sensorimotor and sensory gating in depression, anxiety, and their comorbidity. *World J. Biol. Psychiatry.* 2021; 22(3): 183–93. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1770859>
59. Husum H., Termeer E., Mathé A.A. et al. Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. *Neuropharmacology.* 2002; 42(6): 798–806. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00038-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00038-2)
60. Hazama K., Hayata-Takano A., Uetsuki K. et al. Increased behavioral and neuronal responses to a hallucinogenic drug in PACAP heterozygous mutant mice. *PLoS One.* 2014; 9(2): e89153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089153>

Сведения об авторах:

Хлебникова Надежда Николаевна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП»

Крупина Наталия Александровна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП»

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616.01/-099

Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Никитина О.А., Марьянн А.Ю., Баирова Т.А., Бельских А.В., Карачева А.Н., Колесников С.И., Беляева Е.В., Колесникова Л.И.

Некоторые параметры антиоксидантного статуса у женщин, употребляющих алкоголь в разные сроки беременности

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск, Россия, ул. Тимирязева, 16

Введение. Негативное влияние алкоголя на плод отмечается на всех сроках гестации. Употребление спиртных напитков способствует гиперпродукции свободных радикалов, которые нарушают баланс в системе липопероксидация-антиоксиданты. Общая антиокислительная активность крови (АОА), жирорастворимые витамины и глутатион являются одними из важнейших параметров системы антиоксидантной защиты организма, поэтому их мониторинг во время беременности чрезвычайно актуален для каждой женщины. К осложнениям гестационного процесса и возникновению пороков развития плода могут приводить как снижение, так и увеличение уровня данных показателей. **Цель работы** – оценить параметры антиоксидантного статуса в крови у женщин в разные сроки беременности и их зависимость от уровня фосфатидилэтанола в плазме крови как маркера потребления алкоголя.

Методика. В исследование были включены 163 женщины на разных сроках беременности. Для выявления факта и количества употребления алкоголя определяли уровень фосфатидилэтанола PEth:16:0/18:1 в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии. В зависимости от концентрации фосфатидилэтанола были выделены группы женщин, употребляющих разные дозы алкоголя: 1 группа – значение PEth:16:0/18:1 ≤ 8 нг/мл (непьющие, контроль), 2 группа – PEth:16:0/18:1 от 8 до 45 нг/мл (пьющие менее 1 дозы), 3 группа – PEth:16:0/18:1 ≥ 45 нг/мл (пьющие более 1 дозы). Оценку общей АОА проводили спектрофотометрическим методом, содержание альфа-токоферола, ретинола, восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона определяли флуориметрическим методом.

Результаты. Уровень общей АОА крови во второй группе ниже к концу беременности по сравнению с более ранними периодами ($p < 0,05$). На сроке 38–40 нед. у беременных с содержанием PEth:16:0/18:1 ≥ 45 нг/мл уровень общей АОА выше по сравнению как с контролем, так и с группой PEth:16:0/18:1 от 8–45 нг/мл ($p < 0,05$). На 6–12 нед. уровень альфа-токоферола и ретинола ниже в группах контроля по сравнению как со второй, так и с третьей группой ($p < 0,05$). В период перед родами содержание альфа-токоферола снижается во 2-ой и 3-ей группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Уровень ретинола на 38–40 нед. в третьей группе ниже по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Уровень GSH на сроке 28–32 нед. значимо выше в третьей группе по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Проведенное исследование показывает, что даже незначительные дозы алкоголя влияют на баланс важнейших параметров антиоксидантной системы организма матери, необходимых для нормального развития плода, и еще раз подчеркивает важность проведения исследований в данной области. Контроль уровня глутатиона, альфа-токоферола и ретинола может оказать помощь в лекарственной коррекции метаболических расстройств в фетоплацентарной системе, а также в разработке методов пищевой коррекции и рекомендаций по назначению витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: беременность; антиоксидантный статус; ретинол; альфа-токоферол; глутатион; фосфатидилэтанол

Для цитирования: Семёнова Н.В., Новикова Е.А., Никитина О.А., Марьянн А.Ю., Баирова Т.А., Бельских А.В., Карачева А.Н., Колесников С.И., Беляева Е.В., Колесникова Л.И. Некоторые параметры антиоксидантного статуса у женщин, употребляющих алкоголь в разные сроки беременности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 24–35.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.24-35

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Семёнова Н.В.; сбор и обработка материала – Карачева А.Н., Марьянн А.Ю., Баирова Т.А., Бельских А.В., Беляева Е.В.; подготовка иллюстративного материала – Никитина О.А.; статистическая обработка материала – Семёнова Н.В.; написание текста – Новикова Е.А., Семёнова Н.В.; редактирование – Колесников С.И., Колесникова Л.И.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: **Новикова Елизавета Анатольевна**, e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 23.10.2025

Принята к печати 07.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Semenova N.V., Novikova E.A., Nikitina O.A., Maryanyan A.Yu., Bairova T.A., Belskikh A.V., Karacheva A.N., Kolesnikov S.I., Belyaeva E.V., Kolesnikova L.I.

Some parameters of antioxidant status in women who uses alcohol at different stages of pregnancy

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction, 16, Timiryazev st., Irkutsk, 664003, Russian Federation

Background. The negative effects of alcohol on the fetus are observed at all stages of gestation. Drinking alcoholic beverages promotes hyperproduction of free radicals, which disrupt the balance in the lipid peroxidation-antioxidant system. Total antioxidant activity of blood (TAA), fat-soluble vitamins, and glutathione are among the most important parameters of the body's antioxidant defense system, making their monitoring during pregnancy crucial for every woman.

The aim – to evaluate the parameters of antioxidant status in the blood of women at different stages of pregnancy, and their dependence on the level of phosphatidylethanol in blood plasma, as a marker of alcohol consumption.

Methods. The study included 163 women at different stages of pregnancy. To identify the fact and quantity of alcohol consumption, the level of phosphatidylethanol PEth:16:0/18:1 in blood plasma was determined by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. Depending on the concentration of phosphatidylethanol, groups of women who consumed different amounts of alcohol were identified: Group 1 – PEth $\leq$ 8 ng/ml (non-drinkers, control), Group 2 PEth:16:0/18:1 from 8–45 ng/ml (drinkers less than 1 dose), Group 3 – PEth:16:0/18:1 $\geq$ 45 ng/ml (drinkers more than 1 dose). The total AOA was assessed spectrophotometrically, the content of alpha-tocopherol, retinol, reduced (GSH) and oxidized (GSSG) glutathione was determined fluorimetrically.

Results. The level of total AOA in the blood in the second group is lower by the end of pregnancy compared to earlier periods ($p < 0.05$). At 38–40 weeks, in pregnant women with PEth:16:0/18:1 content $\geq$ 45 ng/ml, the level of total AOA is higher compared to both the control and those drinking less than one dose ($p < 0.05$). At 6–12 weeks, the level of alpha-tocopherol and retinol is lower in the control groups compared to both the second and third groups ($p < 0.05$). In the period before childbirth, the content of alpha-tocopherol decreases in the 2nd and 3rd groups compared to the control ($p < 0.05$). The level of retinol at 38–40 weeks in the third group is lower compared to the control ($p < 0.05$). The level of GSH at 28–32 weeks. significantly higher in the third group compared to the control group.

Conclusion. The study shows that even small doses of alcohol affect the balance of the most important parameters of the mother's antioxidant system, which are necessary for the normal development of the fetus, and highlights the importance of conducting research in this area. Monitoring the levels of glutathione, alpha-tocopherol, and retinol can help in the medical correction of metabolic disorders in the fetoplacental system, as well as in the development of dietary correction methods and recommendations for the use of vitamin and mineral complexes.

Keywords: pregnancy; antioxidant status; retinol, alpha-tocopherol; glutathione; phosphatidylethanol

For citation: Semyonova N.V., Novikova E.A., Nikitina O.A., Maryanyan A.Yu., Bairova T.A., Belskikh A.V., Karacheva A.N., Kolesnikov S.I., Belyaeva E.V., Kolesnikova L.I. Some parameters of antioxidant status in women who consume alcohol at different stages of pregnancy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 24-35. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.24-35

Author's contribution: concept and design of the study – Semenova N.V.; collection and processing of material – Karacheva N.V., Maryanyan A.Yu., Bairova T.A., Belskikh A.V., Belyaeva E.V.; preparation of illustrative material – Nikitina O.A.; statistical processing – Semenova N.V.; writing the text – Novikova E.A., Semenova N.V.; editing the text – Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Elizaveta A. Novikova**, e-mail: yelizaveta_novikova_2001@bk.ru

Information about the authors:Semenova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>Novikova E.A., <https://orcid.org/0009-0001-1207-3309>Nikitina O.A., <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>Maryanyan A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-9544-2172>Bairova T.A., <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>Belskikh A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>Karacheva A.N., <https://orcid.org/0000-0002-7626-020X>Kolesnikov S.I., <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>Belyaeva E.V.; <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 23.10.2025

Accepted 07.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Этиловый спирт способен циркулировать достаточно длительное время в крови плода из-за недостаточного синтеза алкогольдегидрогеназы в печени плода в первой половине беременности. В начале гестации употребление алкоголя вызывает цитотоксическое действие, что может привести к порокам развития плода, среди которых особое место занимают аномалии головного мозга. На более поздних сроках употребление спиртосодержащих продуктов вызывает менее грубые нарушения развития, но может обуславливать функциональную незрелость, гипотрофию и недостаточный рост плода [1]. Сегодня уровень PEth:16:0/18:1 – один из самых информативных биомаркеров временного периода и количества поступившего в организм алкоголя. Фосфатидилэтанол, накапливаясь в крови, сохраняет длительный период полувыведения из организма, что позволяет обнаружить его в течение 28 суток после приема алкоголя [2].

В настоящее время накоплены данные, которые свидетельствуют о повышении активности свободнорадикального окисления (СРО) липидов и изменениях в системе антиоксидантной защиты (АОЗ) у лиц, употребляющих спиртосодержащие напитки [3–6]. При дисбалансе между окислительными и антиокислительными процессами повышенная перекиса́ция липидов приводит к нарушению жизненно важных функций клеточных мембран [7]. Исходами увеличения интенсивности свободнорадикальных реакций могут стать гестозы, хроническая фетоплацентарная недостаточность, ряд соматических заболеваний вплоть до антенатальной гибели плода [8].

Интенсивность реакций липоперекиса́ции регулируется системой АОЗ, которая включает в себя ферменты, изоферменты, а также ряд низкомолекулярных компонентов (глутатион, альфа-токоферол, ретинол и др.).

Сбалансированность компонентов системы АОЗ играет основополагающую роль в обеспечении процессов адаптации при протекании беременности [9–11]. Глутатион участвует на всех этапах защиты организма, имея разностороннее функциональное значение с преобладающим влиянием на окислительные процессы. Данный антиоксидант имеет две формы: восстановленную (GSH) и окисленную (GSSG), по уровню которых можно судить о состоянии резистентности организма [12]. Организм матери является единственным источником витаминов для плода во время гестации, и потребность в микронутриентах закономерно возрастает от I к III триместру [13]. Адекватное поступление витаминов плоду необходимо для оптимального течения биохимических процессов в период беременности. Дефицитные состояния способствуют развитию перинатальных патологий, нарушению физического и умственного развития детей, являются одной из причин недоношенности и врожденных аномалий, поэтому оценка данных показателей также важна [14]. Недостаток или гиперобеспечение организма беременной женщины микронутриентами с антиоксидантной активностью может негативно отразиться на здоровье матери и ребенка.

Отсутствие комплексных исследований антиоксидантного статуса беременных женщин при потреблении алкоголя позволило сформулировать цель нашего исследования.

Цель работы: оценить параметры антиоксидантного статуса в крови у женщин в разные сроки беременности и их зависимость от уровня фосфатидилэтанола в плазме крови как маркера потребления алкоголя.

Методика

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2024 г. – 75-я WMA General Assembly, Helsinki,

Finland, October 2024) и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 2 от 04.03.2021 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех участников.

В проспективное исследование были включены 163 беременные женщины, наблюдавшиеся в ОГА-УЗ «ИГКБ» № 8 (г. Иркутск). Были определены следующие критерии включения: текущая беременность; возраст от 18–40 лет; подписанное информированное согласие; наблюдение в медицинском учреждении. Критерии не включения: ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты; сахарный диабет; обострение хронических заболеваний; острая респираторная вирусная инфекция; COVID-19; программа экстракорпорального оплодотворения; инфекции, передаваемые половым путем; артериальная гипертензия; тиреотоксикоз. Критерии исключения: отзыв информированного согласия; нарушение протокола исследования; технические проблемы с образцами; гестационный сахарный диабет; преэклампсия. Изучаемые показатели оценивались в зависимости от срока беременности: 6–12, 18–22, 28–32, 38–40 недель. Учитывая критерии исключения, а также родоразрешение на сроке до 38 недель, не всем женщинам удалось сдать биоматериал во всех четырех точках. Распределение по группам было следующим:

- 6–12 нед.: 1 группа – $n = 62$; 2 группа – $n = 66$; 3 группа – $n = 35$;
- 18–22 нед.: 1 группа – $n = 53$; 2 группа – $n = 57$; 3 группа – $n = 35$;
- 28–32 нед.: 1 группа – $n = 43$; 2 группа – $n = 49$; 3 группа – $n = 28$;
- 38–40 нед.: 1 группа – $n = 34$; 2 группа – $n = 35$; 3 группа – $n = 14$.

Забор крови осуществлялся с помощью одноразовых вакуумных систем из локтевой вены. До транспортировки в лабораторию биоматериал хранился при температуре 4–8 °С. Доставка в лабораторию осуществлялась с соблюдением температурного режима. В лаборатории из образцов крови путем центрифугирования получали плазму и сыворотку. Гемолизат получали в процессе отмывания эритроцитов. До проведения исследования биоматериал хранили в медицинском холодильнике при –80 °С. Для выявления факта и количества употребления алкоголя определяли уровень PEth:16:0/18:1 в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии на приборе Shimadzu LCMS-8060 (Япония). Валидированный нижний предел количественного определения для PEth 16:0/18:1 составил 1 нг/мл. В зависимости от концентрации PEth были

выделены группы женщин, употребляющих разные дозы алкоголя: 1 группа – значение PEth ≤ 8 нг/мл (непьющие), 2 группа PEth:16:0/18:1 от 8–45 нг/мл (пьющие менее 1 дозы на протяжении последних 28 дней), 3 группа – PEth:16:0/18:1 ≥ 45 (пьющие более 1 дозы на протяжении последних 28 дней).

Одна стандартная доза алкоголя соответствует 10 граммам этилового спирта. Это может быть:

- 100 мл сухого вина (10–13%);
- 30 мл водки (40%);
- 200–250 мл светлого пива (4,5–6%).

Согласно анкетированию, прием поливитаминов отмечался у следующих женщин:

- 1-я группа – 2 женщины на сроке 28–32 нед. (Элевит, Фемибион);
- 2-я группа – 1 женщина на сроке 18–22 нед. (Элевит);
- 3-я группа – 2 женщины на сроке 18–22 нед. и 28–32 нед. (Фемибион, Элевит).

Метод определения альфа-токоферола и ретинола предусматривает удаление веществ, препятствующих их выявлению, путем омыления проб в присутствии большого количества аскорбиновой кислоты и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующей флуориметрией [15]. В качестве внешнего стандарта использовали DL- α -токоферол (Serva, США) и all-trans-retinol (Sigma, США). Измерения проводили на спектрофлуориметре «Флюорат 02 АБЛФ-Т» (Россия). Референсные значения для ретинола составили 0,50–2,27 мкмоль/л, для альфа-токоферола – 6,66–14,80 мкмоль/л.

Определение восстановленного и окисленного глутатиона в гемолизате эритроцитов проводили флуориметрическим методом на спектрофлуориметре «Флюорат 02 АБЛФ-Т» (Россия) при $\lambda = 350$ нм и $\lambda = 420$ нм соответственно [16]. Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л. Референсные значения – для GSH – 2,25–3,20 ммоль/л, для GSSG – 1,70–2,30 ммоль/л.

Оценку общей антиокислительной активности крови проводили по методу Г.И. Клебанова (1988 г.) на спектрофотометре СФ-56 (Россия). Общую антиокислительную активность выражали в усл. ед. оптической плотности [17].

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса (H-критерий) с последующими апостериорными сравнениями с использованием критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Различия статистических показателей считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Данные по оценке общей АОА в разные сроки беременности в исследуемых группах женщин представлены в **таблице 1**.

У женщин, употребляющих менее одной дозы, уровень общей АОА крови значимо ниже на сроке 38–40 нед. по сравнению как с группой женщин на сроке 6–12 нед. ($p_{(u)} = 0,036$), так и с беременными на сроке 18–22 нед. ($p_{(u)} = 0,026$). Значение общей АОА на сроке 38–40 нед. у беременных при уровне PETH:16:0/18:1 ≥ 45 нг/мл достоверно выше по сравнению с группой женщин с уровнем PETH ≤ 8 нг/мл ($p_{(u)} < 0,001$) и группой женщин с уровнем PETH:16:0/18:1 от 8 до 45 нг/мл ($p_{(u)} = 0,003$).

ли выявлены более низкие значения альфа-токоферола в контрольной группе по сравнению с пьющими менее одной дозы ($p_{(u)} < 0,001$) и пьющими более одной дозы алкоголя на тех же сроках гестации ($p_{(u)} < 0,001$). На сроке 38–40 нед. уровень альфа-токоферола у женщин контрольной группы оказался выше по сравнению с пьющими менее одной дозы ($p_{(u)} = 0,004$) и пьющими более одной дозы алкоголя ($p_{(u)} = 0,016$).

Значения ретинола у женщин контрольной группы оказались значимо ниже на сроке 6–12 нед. по сравнению с 18–22 нед. ($p_{(u)} < 0,001$), 28–32 нед. ($p_{(u)} < 0,001$) и 38–40 нед. ($p_{(u)} < 0,001$). У беременных, пьющих более одной дозы алкоголя, более высокие значения ретинола отмечались на 28–32 нед. по сравнению с женщинами на 6–12

Таблица 1 / Table 1

Общая АОА в разные сроки беременности в исследуемых группах женщин (Me (Q1-Q3))

Total AOA at different stages of pregnancy in the studied groups of women (Me (Q1-Q3))

Срок, недели / Duration, weeks	1 группа / 1 group	2 группа / 2 group	3 группа / 3 group	Уровень значимости / Level of significance
Общая АОА, усл. ед. / Total AOA, conventional units				
6–12	15,55 [11,62; 25,51]	17,56 [13,23; 22,71]	15,91 [13,34; 19,09]	–
18–22	17,16 [11,97; 22,72]	18,26 [14,83; 19,78]	16,37 [11,92; 18,88]	–
28–32	15,28 [11,12; 19,01]	12,33 [10,32; 18,38]	17,19 [12,78; 23,55]	–
38–40	14,33 [9,62; 17,34]	11,02 [8,77; 17,55]	20,16 [15,15; 31,89]	$p_{(h)} = 0,001$ $p_{(u)1-3} < 0,001$ $p_{(u)2-3} = 0,003$
	–	$p_{(h)} = 0,041$ $p_{(u)1-4} = 0,036$ $p_{(u)2-4} = 0,026$	–	–

Содержание альфа-токоферола и ретинола в разные сроки беременности в исследуемых группах женщин отражено в **таблице 2**.

Уровень альфа-токоферола у группы контроля был ниже в группе исследуемых на сроке 6–12 нед. по сравнению как с женщинами на сроке 18–22 нед. ($p_{(u)} = 0,002$), так и с женщинами на сроке 28–32 нед. ($p_{(u)} < 0,001$) и 38–40 нед. соответственно ($p_{(u)} < 0,001$). Кроме того, в группе контроля уровень альфа-токоферола также ниже на сроке 18–22 нед. по сравнению с женщинами на 28–32 нед. ($p_{(u)} < 0,001$) и 38–40 нед. ($p_{(u)} < 0,001$). Анализируя разные группы беременных женщин на сроке 6–12 нед. бы-

нед. ($p_{(u)} = 0,024$) и 18–22 нед. ($p_{(u)} = 0,046$). На сроке 6–12 нед. самые низкие значения ретинола оказались в контрольной группе женщин по сравнению с пьющими менее одной дозы ($p_{(u)} = 0,011$) и пьющими более одной дозы алкоголя ($p_{(u)} < 0,001$). На сроке 38–40 нед. более низкие значения были выявлены в группе женщин, пьющих более одной дозы, по сравнению с контролем ($p_{(u)} = 0,022$).

Известно, что система глутатиона является важнейшим элементом ферментативного звена АОС. Содержание глутатиона в гемолизате эритроцитов в разные сроки беременности в исследуемых группах отражено в **таблице 3**.

Таблица 2 / Table 2

Содержание альфа-токоферола и ретинола в разные сроки беременности в исследуемых группах женщин (Me (Q1-Q3))**The content of alpha-tocopherol and retinol at different stages of pregnancy in the studied groups of women (Me (Q1-Q3))**

Срок, недели / Duration, weeks	1 группа / 1 group	2 группа / 2 group	3 группа / 3 group	Уровень значимости / Level of significance
альфа-токоферол, мкмоль/л / alpha-tocopherol, $\mu\text{mol/l}$				
6–12	5,35 [3,97; 7,21]	7,01 [5,17; 10,79]	9,09 [6,53; 11,13]	$p_{(h)} < 0,001$ $p_{(w)1-2} < 0,001$ $p_{(w)1-3} < 0,001$
18–22	7,02 [4,59; 10,19]	6,22 [5,07; 9,61]	8,03 [5,88; 11,32]	–
28–32	11,98 [6,53; 15,26]	8,08 [5,31; 11,99]	7,81 [6,13; 11,53]	–
38–40	12,25 [7,27; 15,56]	6,41 [4,68; 9,98]	8,64 [6,89; 11,3]	$p_{(h)} = 0,003$ $p_{(w)1-2} = 0,004$ $p_{(w)1-3} = 0,016$
–	$p_{(h)} < 0,001$ $p_{(w)1-2} = 0,002$ $p_{(w)1-3} < 0,001$ $p_{(w)1-4} < 0,001$ $p_{(w)2-3} < 0,001$ $p_{(w)2-4} < 0,001$	–	–	–
ретинол, мкмоль/л / retinol, $\mu\text{mol/l}$				
6–12	0,56 [0,30; 0,95]	0,84 [0,48; 1,08]	0,96 [0,75; 1,16]	$p_{(h)} < 0,001$ $p_{(w)1-2} = 0,011$ $p_{(w)1-3} < 0,001$
18–22	0,97 [0,72; 1,12]	0,87 [0,49; 1,05]	1,01 [0,83; 1,16]	–
28–32	1,03 [0,84; 1,72]	1,09 [0,74; 1,28]	1,06 [0,92; 1,16]	–
38–40	1,07 [0,89; 1,47]	1,07 [0,88; 1,16]	0,93 [0,86; 1,06]	$p_{(h)} = 0,049$ $p_{(w)1-3} = 0,022$
–	$p_{(h)} < 0,001$ $p_{(w)1-2} < 0,001$ $p_{(w)1-3} < 0,001$ $p_{(w)1-4} < 0,001$ $p_{(w)2-4} < 0,001$	$p_{(h)} = 0,038$ $p_{(w)1-3} = 0,024$ $p_{(w)2-3} = 0,046$	–	–

Уровень восстановленного глутатиона оказался статистически значимо выше у женщин, пьющих более одной дозы алкоголя, на сроке 28–32 нед. по сравнению с группой контроля того же срока гестации ($p_{(w)} = 0,012$). Также в контрольной группе на сроке 6–12 нед. по сравнению с испытуемыми на 28–32 нед.

($p_{(w)} = 0,006$) и 38–40 нед. соответственно ($p_{(w)} = 0,003$) выявлены достоверно более низкие значения окисленного глутатиона. Соотношение GSH/GSSG выше у непьющих женщин на сроке 6–12 нед. по сравнению с группой контроля на сроке 18–22 нед. ($p_{(w)} = 0,028$) и 28–32 нед. ($p_{(w)} = 0,005$).

Таблица 3 / Table 3

Содержание глутатиона в разные сроки беременности в исследуемых группах женщин (Me (Q1-Q3))

Glutathione content at different stages of pregnancy in the studied groups of women (Me (Q1-Q3))

Срок, недели / Duration, weeks	1 группа / 1 group	2 группа / 2 group	3 группа / 3 group	Уровень значимости / Level of significance
GSH, ммоль/л / GSH, mmol/l				
6–12	2,36 [2,10; 2,51]	2,35 [2,03; 2,54]	2,44 [2,24; 2,59]	–
18–22	2,27 [1,85; 2,45]	2,20 [1,99; 2,46]	2,23 [1,69; 2,59]	–
28–32	2,25 [1,87; 2,50]	2,38 [2,21; 2,77]	2,54 [2,14; 2,75]	$p_{(b)} = 0,036$ $p_{(w)1-3} = 0,012$
38–40	2,31 [2,13; 2,56]	2,39 [2,30; 2,59]	2,24 [2,05; 2,46]	–
	–	–	–	
GSSG, ммоль/л / GSSG mmol/l				
6–12	1,94 [1,76; 2,09]	1,90 [1,66; 2,14]	1,89 [1,80; 2,12]	–
18–22	2,00 [1,76; 2,26]	1,97 [1,69; 2,13]	1,95 [1,70; 2,20]	–
28–32	2,07 [1,88; 2,34]	2,07 [1,89; 2,33]	2,04 [1,81; 2,35]	–
38–40	2,10 [1,84; 2,47]	2,28 [1,92; 2,63]	2,07 [1,81; 2,36]	–
	$p_{(b)} = 0,011$ $p_{(w)1-3} = 0,006$ $p_{(w)1-4} = 0,003$	–	–	
GSH / GSSG				
6–12	1,22 [1,01; 1,37]	1,24 [0,91; 1,44]	1,22 [1,08; 1,38]	–
18–22	1,14 [0,90; 1,26]	1,08 [0,91; 1,29]	1,17 [0,81; 1,44]	–
28–32	1,06 [0,76; 1,27]	1,18 [1,00; 1,32]	1,16 [0,96; 1,42]	–
38–40	1,08 [0,90; 1,37]	1,12 [0,91; 1,23]	1,18 [0,91; 1,36]	–
	$p_{(b)} = 0,031$ $p_{(w)1-2} = 0,028$ $p_{(w)1-3} = 0,005$	–	–	

Обсуждение

При воздействии на организм различных неблагоприятных факторов, в том числе алкоголя, процессы свободнорадикального окисления чрезмерно усиливаются.

При хронической этаноловой интоксикации отмечают реакции в клетках мозга: снижение числа и лизис части нейронов [18]. Наряду с апоптозом в цитотоксических последствиях влияния этанола важную роль играет

и гибель клеток по механизму некроза. Некроз, наблюдаемый при воздействии высоких концентраций этанола, характеризуется неупорядоченной деградацией хроматина, набуханием клеток, а также повышением проницаемости клеточных мембран [19]. В результате повреждения клеток печени и нарушения синтеза липидов повышается отложение холестерина и фосфолипидов в мембранах эритроцитов [20].

Токсичность алкоголя для растущего плода сохраняется на протяжении всего срока беременности, а длительное злоупотребление может приводить к развитию фетального алкогольного синдрома (ФАС). ФАС у детей проявляется в задержке роста, проявлении лицевых аномалий, дисфункции центральной нервной системы. Токсические эффекты этанола проявляются и в нарушении баланса цитокинов. Интерлейкин-1 и фактор-альфа некроза опухолей способны стимулировать продукцию митохондриями активных форм кислорода [19]. Инициация процессов образования продуктов СРО сопровождается активацией ферментативных (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др.) и неферментативных антиоксидантов (глутатион, витамины А, С, Е, коэнзим Q10, каротиноиды и др.) [21].

В нашем исследовании установлено, что у женщин, употребляющих менее одной дозы алкоголя, уровень общей АОА снижается к концу срока беременности. На 38–40 неделе беременности повышенная концентрация фосфатидилэтанола в крови у беременных сопровождается увеличением уровня общей АОА, что можно рассматривать как результат компенсаторно-приспособительных изменений метаболических процессов в ответ на воздействие неблагоприятного фактора (этанола). Увеличение общей АОА в данном случае, вероятно, может отражать проявление гормезиса. Данный процесс характеризуется активацией защитных и адаптивных механизмов в ответ на употребление потенциально токсичного вещества. Спиртосодержащие продукты способны кратковременно активировать антиоксидантные ферменты и повышать экспрессию генов цитопротекции [22]. Имеют место и другие антиоксиданты, оказывающие влияние на уровень общей АОА, такие как аскорбиновая кислота, сульфгидрильные группы белков плазмы, мочевиная кислота, липоевая кислота, витамины группы В и др.

При беременности у женщин ускоряется обмен веществ и, соответственно, увеличивается продукция свободных радикалов, что способно вызывать перекисное окисление липидов, окисление белков и ДНК [23]. Обмен витаминов и минеральных веществ в организме матери усложняется вследствие образования новой системы – фетоплацентарного комплекса. Одна из важных ро-

лей в условиях нового функционирования принадлежит витамину Е. Альфа-токоферол вместе с аскорбатом способствует включению селена в состав активного центра глутатионпероксидазы, тем самым активизируя АОЗ клеток, в том числе иммунной системы. Также важным свойством витамина Е является мембраностабилизирующее действие, которое проявляется в способности оказывать защиту SH-групп мембранных белков от окисления [24]. На многих экспериментальных моделях показано, что альфа-токоферол – один из основных эндогенных антиоксидантов, эффективно прерывающий цепь последовательно протекающих реакций СРО, триггером которых является этанол, ведущий к перекиссации липидов [19]. На начальном этапе гестационного процесса в нашем исследовании отмечается тенденция к росту содержания витамина Е с увеличением концентрации PEth 16:0/18:1, но в группах на 38–40 неделе беременности употребление спиртосодержащих продуктов снижает содержание витамина. Полученные нами результаты говорят о том, что развитие беременности, которой сопутствует употребление алкоголя, сопровождается активацией системы АОЗ, что по мере приближения родов способно привести к истощению резервных возможностей организма.

Потребность в витаминах в системе «мать-плацента-плод» изменяется в зависимости от срока гестации [25]. Показано, что риск развития преэклампсии повышается у тех женщин, чей уровень содержания витамина Е был снижен во время первого триместра [26]. Снижение уровня альфа-токоферола приводит к развитию дегенеративных и дистрофических изменений в миокарде, скелетных мышцах, нервных клетках, а также к повышению ломкости и проницаемости капилляров [27]. Пониженные значения витамина Е и избыток свободных радикалов приводят к старению плаценты и повреждению эндотелия сосудов. Показано, что нехватка витамина Е у беременных до 13-й недели повышает частоту выкидышей на 50% [28]. В то же время повышенное содержание витамина Е может привести к вытеснению витамина К, что может увеличивать риск кровотечений. Кроме того, повышенная нагрузка альфа-токоферолом увеличивает риск развития атеросклероза плаценты [29], может оказывать влияние на свертываемость крови плода, повышать риск высокого уровня билирубина и ядерной желтухи у новорожденного, оказывать антагонистическое действие на другие жирорастворимые витамины, препятствуя их усвоению и выполнению своих функций [30]. Наше исследование показало, что уровень витамина Е у непьющих женщин постепенно увеличивается в группах к концу срока гестации, что может свидетельствовать о подготовке организма к родоразрешению.

Уровень ретинола у непьющих женщин постепенно увеличивается в группах к концу срока гестации. Дело в том, что ретинол является фактором роста и дифференцировки клеток, поэтому потребность в данном витамине возрастает к концу беременности вследствие интенсивного роста плода [31]. На начальном этапе гестационного процесса мы точно так же отмечаем увеличение содержания ретинола в группах, пьющих менее одной дозы алкоголя и более одной дозы алкоголя по сравнению с группой непьющих беременных. Представленные данные могут свидетельствовать о том, что превращение ретинола в ретиноевую кислоту нарушается при приеме спиртосодержащих продуктов [32]. Опубликованы данные, которые говорят о том, что воздействие этанола способно вызвать дефицит ретиноевой кислоты у эмбриона [33]. На начальном этапе беременности повышенное содержание ретинола способно вызывать широкий диапазон патологических нарушений [34]. Гиповитаминоз А может приводить к порокам развития органов зрения и мочеполовой системы, а гипervитаминоз – к порокам развития центральной нервной системы (энцефалопатии). Дотации же витамина в комплексе с балансом других микронутриентов способны снижать риск расщелин верхнего неба, диафрагмальных грыж, дефектов нервной трубки и других витамин-А-зависимых нарушений развития [31].

В нашем исследовании установлено снижение уровня ретинола к сроку родоразрешения при PEth 16:0/18:1 ≥ 45 . Ретинол обладает анаболическим действием, и его дефицит может привести к развитию гипотрофии плода. Ретинол участвует в формировании скелета ребенка и обеспечивает обновление клеток эпителия кожи и слизистых оболочек, поэтому оптимальный уровень содержания данного витамина снижает риск врожденных дефектов [29]. Ретинол важен для развития легочной ткани плода, так как именно ретинолом регулируется биологическая функция поверхностно-активных белков (SFTPA1, SFTPA2, SFTPB, SFTPC, SFTPD) [35]. Данные белки находятся в альвеолах и модулируют свойства поверхностно-активных липидов, которые важны для газового обмена в легких и самостоятельного дыхания при рождении. Во II и III триместрах риск тератогенного воздействия ретинола снижается, и потребность организма в нем увеличивается. Низкое содержание ретинола на данном этапе способствует развитию гипотрофии плода, болезни гиалиновых мембран и нарушению барьерных функций слизистых дыхательных путей [29]. В III триместре повышается риск инфекционных заболеваний (пиелонефрит беременных), а ретинол принимает участие в формировании барьер-

ного иммунитета и повышает устойчивость к инфекционным агентам [36].

Среди звеньев системы АОЗ одна из главных ролей принадлежит системе глутатиона. Для определения редокс-потенциала клетки его взаимоконвертируемые формы оценивают по отношению друг к другу. В сыворотке крови физиологической нормой GSH/GSSG считается соотношение 10:1 [12]. При завышенных значениях GSH/GSSG можно говорить о неспецифической резистентности организма или об адаптивных процессах к новым условиям [37].

Результаты настоящего исследования демонстрируют стабильное увеличение содержания окисленной формы глутатиона и снижение GSH/GSSG с развитием беременности в группах непьющих беременных женщин, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ. Действительно, проведенное ранее исследование показало увеличение уровня первичных продуктов липопероксидации в третьем триместре неосложненной беременности и перед родами [22].

В нашем исследовании анализ показателей АОЗ организма показывает, что активация различных параметров имеет свои особенности в отдельные периоды беременности при употреблении разного количества алкоголя, что, вероятно, обусловлено комплексом биохимических изменений, направленных на поддержание гомеостаза в системе мать-плацента-плод.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что даже незначительные дозы алкоголя влияют на баланс важнейших параметров антиоксидантной системы организма матери, необходимых для нормального развития плода, и еще раз подчеркивает важность проведения исследований в данной области. Витаминная недостаточность у новорожденных детей является следствием субнормальной обеспеченности организма матери витаминами, поэтому контроль уровня альфа-токоферола и ретинола важен на всех этапах. Для устранения поливитаминозного состояния рекомендовано назначение витаминно-минеральных комплексов, а также пищевые методы коррекции, в т.ч. и для контроля уровня глутатиона. При склонности женщины к употреблению спиртных напитков для оценки ситуации и возможных рисков необходимо обратиться к наркологу или акушеру-гинекологу. В профилактике же фетального алкогольного синдрома нужно сделать акцент на приеме лекарств, которые обладают свойством детоксикации, ускорения выведения алкоголя из организма, коррекции метаболических расстройств в фетоплацентарной системе.

Литература

(п.п. 2, 7; 16; 22–23; 26; 28; 30; 32–33; 35; 37 см. References)

- Марьянян А.Ю., Калькова А.Н. Современный взгляд на тератогенное влияние алкоголя при беременности. Возможные меры профилактики. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16(1): 48–57. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.254> EDN: ZTESPX
- Березкин А.С., Говорин Н.В. Окислительный стресс у пациентов с алкогольным делирием. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018; 28(4): 26–30. EDN: PLMQGO
- Новикова Е.А., Семёнова Н.В., Карачева А.Н. и др. Содержание продуктов липопероксидации и активность супероксиддисмутазы в крови у женщин в зависимости от уровня фосфатидилэтанола в первом триместре беременности. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 130–7. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.6.13>
- Новикова Е.А., Семёнова Н.В., Карачева А.Н. и др. Система глутатиона у женщин и уровень метаболита этанола фосфатидилэтанола в первом триместре беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70(7): 470–6. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-7-470-476> EDN: QGCGAK
- Никитина О.А., Семенова Н.В., Карачева А.Н. и др. Содержание ретинола и альфа-токоферола у женщин с разными уровнями фосфатидилэтанола в I триместре беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2025; 74(2): 50–8. <https://doi.org/10.17816/JOWD643486> EDN: SECXZX
- Погорелова Т.Н., Никашина А.А., Крукиер И.И. и др. Сравнительный анализ процессов синтеза и катаболизма газотрансмиттеров в плаценте при физиологической беременности и преэклампсии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(11): 565–70. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-11-565-570> EDN: EGNHBI
- Корнакова Н.В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Иркутск, 2008. EDN: NJIWTX
- Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Состояние репродуктивного здоровья, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у подростков, проживающих в крупном промышленном центре Ангарске. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2005; 5(43): 42–7.
- Никитина О.А., Семёнова Н.В., Новикова Е.А. и др. Уровень 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина и антиоксидантный статус в динамике физиологической беременности. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 140–9. <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.14> EDN: QLGVTf
- Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии*. 2014; 54: 299–348. EDN: TUTVVJ
- Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский совет*. 2016; 9: 106–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-106-114> EDN: XTDEOV
- Михайлова О.И., Мирзабекова Д.Д., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Нутритивная поддержка при беременности: возможности профилактики акушерских осложнений. *Медицинский совет*. 2021; 3: 67–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-67-74> EDN: UVZZDA
- Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лаб. Дело*. 1984; 6: 362–5.
- Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов. *Лаб. Дело*. 1988; 5: 59–60.
- Панкрашова Е.Ю., Федоров А.В., Дробленков А.В. Реактивные изменения клеток лимбической коры мозга при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(2): 66–75. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-2-66-75> EDN: JKVOXM
- Долго-Сабуров В.Б., Петров А.Н., Беляев В.А. О роли окислительного стресса в формировании цитотоксических эффектов этанола. *Токсикологический вестник*. 2010; 1(100): 6–10.
- Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Мандель А.И. и др. Показатели красной крови больных алкоголизмом с разными уровнями периферических маркеров окислительного стресса. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2024; 3(124): 5–11. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-5-11](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-5-11)
- Никитина О.А., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесникова Л.И. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(3): 4–17. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220301>
- Кинаш М.И., Боярчук О.Р. Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности. *Вопросы питания*. 2020; 89(3): 22–32. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10026> EDN: JZZZCV
- Анчева И.А. Функциональное питание при беременности. *Вопросы питания*. 2016; 85(4): 22–8. EDN: WHPUYB
- Заболотнева А.А., Шатова О.П., Микин И.Е. и др. Регуляторная роль и потенциальные антиканцерогенные свойства некоторых активных форм витаминов и витаминоподобных веществ. *Вопросы питания*. 2022; 91(1): 53–64. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64> EDN: RRVтар
- Махова А.А., Максимов М.Л. Коррекция витаминного статуса у беременных. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014; 22(14): 1014–8. EDN: SKBNZH
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. и др. Витамин А в акушерстве: фундаментальные и клинические аспекты. *Медицинский алфавит*. 2019; 1(1): 59–69. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-59-69](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69) EDN: NHFQLN
- Лабыгина А.В., Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А. и др. Содержание ретинола и репродуктивные нарушения у жителей Восточной Сибири (обзор литературы). *Экология человека*. 2018; 25(4): 51–8. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-4-51-58>
- Серов В.Н., Торшин И.Ю., Громова О.А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать-плацента-плод. *Гинекология*. 2010; 12(6): 24–34. EDN: NDHSGH

References

- Maryanyan A.Yu., Kalkova A.N. A current view on the alcohol-related teratogenic effects during pregnancy. Potential preventive measures. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija (Obstetrics, Gynecology and Reproduction)*. 2022; 16(1): 48–57. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.254> EDN: ZTESPX (In Russian)
- Nguyen V.L., Fitzpatrick M. Should phosphatidylethanol be currently analysed using whole blood, dried blood spots or both? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2019; 57(5): 617–22. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0667>
- Berezkin A.S., Govorin N.V. Oxidative stress in patients with alcoholic delirium. *Social'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2018; 28(4): 26–30. EDN: PLMQGO (In Russian)
- Novikova E.A., Semyonova N.V., Karacheva A.N., et al. Lipid peroxidation products and superoxide dismutase activity in women depending on the phosphatidylethanol level in the first trimester of pregnancy. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 130–7. <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.6.13> (In Russian)
- Novikova E.A., Semyonova N.V., Karacheva A.N. et al. Glutathione system in women and the level of ethanol metabolite phosphatidylethanol in the first trimester of pregnancy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2025; 70(7): 470–6. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-7-470-476> EDN: QOGCAK (In Russian)
- Nikitina O.A., Semenova N.V., Karacheva A.N. et al. Retinol and alpha-tocopherol content in women with different levels of phosphatidylethanol in the first trimester of pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskix boleznej (Journal of obstetrics and women's diseases)*. 2025; 74(2): 50–58. <https://doi.org/10.17816/JOWD643486> EDN: SECXZX (In Russian)
- Moore E.M., Glass L., Infante M.A. et al. Cross-sectional analysis of spatial working memory development in children with histories of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2021; 45(1): 215–23. <https://doi.org/10.1111/acer.14506> EDN: CAGPTD
- Pogorelova T.N., Nikashina A.A., Krukier I.I. et al. Comparative analysis of the processes of synthesis and catabolism of gas transmitters in the placenta during physiological pregnancy and pre-eclampsia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69(1): 565–70. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-11-565-570> EDN: EGHHBI (In Russian)
- Kornakova N.V. Functional state of the «lipid peroxidation – antioxidant protection» system in women with endocrine infertility: abstract of a thesis for the degree of Candidate of Biological Sciences. Irkutsk. 2008. EDN NJIWTX (In Russian)
- Kolesnikova L.I., Sutorina L.V., Labygina A.V. et al. The state of reproductive health, lipid peroxidation processes, and the antioxidant system in adolescents living in the large industrial center of Angarsk. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskix nauk*. 2005; 5(43): 42–7. (In Russian)
- Nikitina O.A., Semyonova N.V., Novikova E.A. et al. The level of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and antioxidant status in the dynamics of physiological pregnancy. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 140–9. <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.2.14> EDN: QLGVTf (In Russian)
- Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The Role of Glutathione, Glutathione Transferase, and Glutaredoxin in the Regulation of Redox-Dependent Processes. *Uspehi biologicheskoy khimii*. 2014; 54: 299–348. EDN: TUTVVJ (In Russian)
- Kodentsova V.M. Vitamins and minerals as a factor in preventing fetal defects and pregnancy complications. *Medicinskij sovet*. 2016; 9: 106–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-106-114> EDN: XTDEOV (In Russian)
- Mikhailova O.I., Mirzabekova D.D., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Nutritional Support during Pregnancy: Opportunities for Preventing Obstetric Complications. *Medicinskij sovet*. 2021; 3: 67–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-67-74> EDN: UVZZDA (In Russian)
- Cherniauskene R.Ch., Varshkiaviche Z.Z., Gribauskas P.S. Simultaneous determination of vitamin E and A concentrations in blood serum. *Lab. Delo*. 1984; 6: 362–5 (In Russian)
- Hisin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in. *Analytical Biochemistry*. 1976; 74(1): 214–6.
- Klebanov G.I., Babenkova I.V., Teselkin Yu.O. Assessment of blood plasma AOA using yolk lipoproteins. *Lab. Delo*. 1988; 5: 59–60. (In Russian)
- Pankrashova E.Yu., Fedorov A.V., and Droblenkov A.V. Cell reactions in the limbic cerebral cortex after ethanol poisoning, alcohol abstinence and chronic alcohol intoxication in humans. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2020; 9(2): 66–75. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-2-66-75> EDN: JKVOXM (In Russian)
- Dolgo-Saburov V.B., Petrov A.N., Belyaev V.A. On the Role of Oxidative Stress in the Formation of Cytotoxic Effects of Ethanol. *Toksikologicheskij vestnik*. 2010; 1(100): 6–10. (In Russian)
- Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Mandel A.I. et al. Red blood cell indices in patients with alcoholism with different levels of peripheral markers of oxidative stress. *Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii (Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry)*. 2024; 3(124): 5–11. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3\(124\)-5-11](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-3(124)-5-11) (In Russian)
- Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Semyonova N.V., Kolesnikova L.I. Antioxidant defense system: regulation of metabolic processes, genetic determinants, methods of determination. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2022; 42(3): 4–17. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220301> (In Russian)
- Casanas-Sanchez V., Perez J.A., Quinto-Aleman D., Diaz M. Sub-toxic Ethanol Exposure Modulates Gene Expression and Enzyme Activity of Antioxidant Systems to Provide Neuroprotection in Hippocampal HT22 Cells. *Front. Physiol.* 2016; 27(7): 312. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00312>
- Semenova N.V., Nikitina O.A., Novikova E.A. et al. Indicators of Endogenous Intoxication in Uncomplicated Pregnancy. *Medium-Weight Molecules and Lipid Peroxidation Products. Bull. Exp. Biol. Med.* 2025; 178(5): 643–46. <https://doi.org/10.1007/s10517-025-06390-2>
- Kinash M.I., Boyarchuk O.R. Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use. *Voprosy pitaniya*. 2020; 89(3): 22–32. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10026> EDN: JZZZCV (In Russian)
- Ancheva I.A. Functional nutrition during pregnancy. *Voprosy pitaniya*. 2016; 85(4): 22–8. EDN: WHPUYB (In Russian)
- Huifeng S., Yuanhui J., Pengbo Y. Association of Gestational Vitamin E Status With Pre-eclampsia: A Retrospective, Multicenter Cohort Study. *Frontiers in Nutrition*. 2022; 9: 911337. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.911337>
- Zabolotneva A.A., Shatova O.P., Mikin I.E. et al. Regulatory role and anticarcinogenic properties of certain vitamins' active derivatives and

- vitamin-like substances. *Voprosy pitaniya*. 2022; 91(1): 53–64. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-1-53-64> EDN: RRV TAR (In Russian)
28. Shamim A.A., Schulze K., Merrill R.D. et al. First-trimester plasma tocopherols are associated with risk of miscarriage in rural Bangladesh. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101(2): 294–301. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.094920>
29. Makhova A.A., Maksimov M.L. Correction of Vitamin Status in Pregnant Women. *RMZh. Mat' i ditya*. 2014; 22(14): 1014–8. EDN: SKBNZH (In Russian)
30. Tsujii H., Miah A., Salma U. Effect of Selenium and Vitamin E on Development and Viability of Preimplanted Mouse Embryo. *Dairy and Vet. Sci. J.* 2017; 2(5): 555599. <https://doi.org/10.19080/JDVS.2017.02.555599>
31. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K. et al. Vitamin A in obstetrics: basic and clinical research. *Meditsinskij alfavit*. 2019; 1(1): 59–69. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-59-69](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-59-69) EDN: NHFQLN (In Russian)
32. Melis M., Tang X.H., Attarwala N. et al. A retinoic acid receptor $\beta 2$ agonist protects against alcohol liver disease and modulates hepatic expression of canonical retinoid metabolism genes. *Biofactors*. 2022; 48(2): 469–80. <https://doi.org/10.1002/biof.1794> EDN: IISWR
33. Petrelli B., Bendelac L., Hicks G.G., Fainsod A. Insights into retinoic acid deficiency and the induction of craniofacial malformations and microcephaly in fetal alcohol spectrum disorder. *Genesis*. 2019; 57(1): e23278. <https://doi.org/10.1002/dvg.23278> EDN: DTVDGD
34. Labygina A.V., Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A. et al. Retinol content and reproductive disorders in residents of Eastern Siberia (literature review). *Ekologiya cheloveka*. 2018; 25(4): 51–8. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-4-51-58> (In Russian)
35. Marquez H.A., Cardoso W.V. Vitamin A-retinoid signaling in pulmonary development and disease. *Mol. Cell. Pediatr.* 2016; 3: 28. <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0054-6>
36. Serov V.N., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Trimester-based approach to the prescription of vitamin and mineral complexes based on a systematic analysis of the biological significance of vitamins and microelements in the mother-placenta-fetus system. *Ginekologiya*. 2010; 12(6): 24–34. EDN: NDHSGH (In Russian)
37. Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. et al. Adaptive reactions of lipid metabolism in indigenous and non-indigenous female individuals of tofalarian population living under extreme environmental conditions. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2014; 50(5): 392–98. <https://doi.org/10.1134/S0022093014050032>

Сведения об авторах:

Семёнова Наталья Викторовна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Новикова Елизавета Анатольевна, мл. науч. сотр. лаб. патофизиологии, аспирант ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Никитина Ольга Андреевна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Марьян Анаит Юрьевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. социально значимых проблем репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Баирова Татьяна Ананьевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр., зав. лаб. персонализированной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Бельских Алексей Владимирович, кандидат хим. наук, инженер лаб. персонализированной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Карачева Анастасия Николаевна, аспирант ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Колесников Сергей Иванович, доктор мед. наук, проф., академик РАН, гл. науч. сотр. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Беляева Елена Владимировна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. персонализированной медицины ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Колесникова Любовь Ильинична, академик РАН, доктор мед. наук, проф., научный руководитель ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

© Коллектив авторов, 2026

УДК: 616.126.3/.5-089.819-78+546.172.6-31]-07

Дерюгина А.В.¹, Пичугин В.В.^{2,3}, Богуш А.В.³, Данилова Д.А.¹, Полозова А.В.¹, Таламанова М.Н.¹, Жилев С.А.^{2,3}, Пахомов И.А.³, Князева Е.А.¹, Бричкин Ю.Д.³

Динамика перекисного окисления липидов при пороках клапанов сердца у кардиохирургических больных на фоне комбинированной антиоксидантной стратегии

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», 603022, Российская Федерация, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, Российская Федерация, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

³ГБУЗ НО «Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева», 603950, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 209

Введение. Окислительный стресс развивается при ишемии-реперфузии, возникающей при операциях на сердце с использованием экстракорпорального кровообращения, и оказывает повреждающий эффект на миокард. В настоящее время нет оптимальных методов противодействия окислительным процессам, активирующимся в ходе искусственного кровообращения. **Цель исследования:** анализ процессов липопероксидации в плазме крови на фоне действия молекулярного водорода (H₂), оксида азота (NO) и их совместного использования у пациентов с пороками клапанов сердца при кардиохирургических вмешательствах.

Методика. В работе исследована динамика диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ) в плазме крови у больных с клапанными пороками сердца при использовании в ходе проведения хирургических операций H₂, NO и их сочетания при искусственном кровообращении (ИК) длительностью менее и более 90 мин.

Результаты. Полученные данные показали, что при использовании H₂, NO и их совместного использования наблюдалось снижение перекисного окисления липидов в плазме крови пациентов в ходе ИК и в конце операции по сравнению с контрольной группой, в которой окислительные процессы усиливались на протяжении всей операции. Использование H₂ и его сочетание с NO выявило значимое снижение ДК, ТК и ОШ по сравнению с моновоздействием NO. Наиболее выраженный эффект наблюдался на фоне совместного действия H₂ и NO при продолжительности ИК более 90 минут.

Заключение. Совместное действие H₂ и NO более эффективно по сравнению с моновоздействием исследуемых газов ограничивает развитие окислительного стресса при их использовании в процессе ИК в ходе кардиохирургических операций, по всей видимости, за счет синергетического эффекта H₂ в сочетании с NO.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов; кардиохирургия; молекулярный водород; оксид азота

Для цитирования: Дерюгина А.В., Пичугин В.В., Богуш А.В., Данилова Д.А., Полозова А.В., Таламанова М.Н., Жилев С.А., Пахомов И.А., Князева Е.А., Бричкин Ю.Д. Динамика перекисного окисления липидов при пороках клапанов сердца у кардиохирургических больных на фоне комбинированной антиоксидантной стратегии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 36-47.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.36-47

Для корреспонденции: Князева Екатерина Александровна, магистр кафедры физиологии и анатомии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», e-mail: knyazeva.kt@gmail.com

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Богуш А.В., Бричкин Ю.Д.; сбор и обработка материала – Пахомов И.А., Данилова Д.А., Князева Е.А., Жилев С.А.; статистическая обработка – Пахомов И.А., Жилев С.А., Полозова А.В., Таламанова М.Н.; написание (подготовка первоначального черновика) статьи – Дерюгина А.В., Пичугин В.В., Богуш А.В.; написание (рецензирование и редактирование) статьи – Дерюгина А.В., Пичугин В.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-20083.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.08.2025

Принята к печати 05.02.2026

Опубликована 30.06.2026

Deryugina A.V.¹, Pichugin V.V.^{2,3}, Bogush A.V.³, Danilova D.A.¹, Polozova A.V.¹, Talamanova M.N.¹, Zhilyaev S.A.^{2,3}, Pakhomov I.A.³, Knyazeva E.A.¹, Brichkin Yu.D.³

Dynamics of lipid peroxidation in cardiac valve defects in cardiac surgery patients against the background of a combined antioxidant strategy

¹National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 603022, Nizhny Novgorod, Russia

²Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

³Research Institute Clinical Specialized Cardiac Surgery Hospital named after Academician B.A. Korolev, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

Introduction. Oxidative stress develops during ischemia-reperfusion injury, which occurs in cardiac surgeries utilizing cardiopulmonary bypass and exerts a damaging effect on the myocardium. Currently, there are no optimal methods to counteract the oxidative processes activated during artificial circulation. **Objective of the study.** To analyze lipid peroxidation processes in blood plasma in response to molecular hydrogen (H₂), nitric oxide (NO), and their combined use in patients with valvular heart disease undergoing cardiac surgery.

Methods. This study investigated the dynamics of dien conjugates (DC), triene conjugates (TC), and Schiff bases (SB) in the blood plasma of patients with valvular heart defects. The effects of H₂, NO, and their combination were examined during cardiopulmonary bypass (CPB) lasting less than and more than 90 minutes.

Results. The findings demonstrated that the use of H₂, NO, and their combination led to a reduction in lipid peroxidation in the blood plasma of patients during CPB and at the end of surgery, compared to the control group, where oxidative processes intensified throughout the procedure. The application of H₂, alone and combined with NO, showed a significant decrease in DC, TC, and SB levels relative to NO monotherapy. The most pronounced effect was observed when H₂ and NO were used jointly during CPB durations exceeding 90 minutes.

Conclusion. The combined use of H₂ and NO is more effective than monotherapy with these gases in limiting oxidative stress during cardiopulmonary bypass in cardiac surgeries. This synergistic effect likely enhances antioxidant protection, reducing the progression of oxidative damage associated with artificial circulation.

Keywords: lipid peroxidation; cardiac surgery; molecular hydrogen; nitric oxide

For citation: Deryugina A.V., Pichugin V.V., Bogush A.V., Danilova D.A., Polozova A.V., Talamanova M.N., Zhilyaev S.A., Pakhomov I.A., Knyazeva E.A., Brichkin Yu.D. Dynamics of lipid peroxidation in cardiac valve defects in cardiac surgery patients against the background of a combined antioxidant strategy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 36-47. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.36-47

Author's contribution: concept and design of the study – Pichugin V.V., Deryugina A.V., Bogush A.V., Brichkin Yu.D.; collection and processing of material – Pakhomov I.A., Danilova D.A., Knyazeva E.A., Zhilyaev S.A.; statistical processing – Pakhomov I.A., Zhilyaev S.A., Polozova A.V., Talamanova M.N.; writing (preparing an initial draft) of an article – Deryugina A.V., Pichugin V.V., Bogush A.V.; writing (reviewing and editing) an article – Deryugina A.V., Pichugin V.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Ekaterina A. Knyazeva, Master of Science in the Department of Physiology and Anatomy, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, e-mail: knyazeva.kt@gmail.com

Information about the authors:

Deryugina A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8812-8559>

Pichugin V.V., <https://orcid.org/0000-0001-7724-0123>

Bogush A.V., <https://orcid.org/0000-0003-2437-3867>

Danilova D.A., <https://orcid.org/0000-0002-7511-5123>

Polozova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1255-9760>

Talamanova M.N., <https://orcid.org/0000-0003-0512-6940>

Zhilyaev S.A., <https://orcid.org/0009-0007-0124-9739>

Pakhomov I.A., <https://orcid.org/0009-0003-8507-0971>

Knyazeva E.A., <https://orcid.org/0009-0009-8753-4841>

Brichkin Yu.D., <https://orcid.org/0000-0002-7945-9652>

Funding. The research was carried out with financial support from the Russian Science Foundation grant № 25-15-20083.

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

Received 19.08.2025

Accepted 05.02.2026

Published 30.06.2026

Введение

Кардиохирургические операции с использованием экстракорпорального кровообращения вызывают ишемически-реперфузионные повреждения, приводят к развитию окислительного стресса, опосредованного действием ксантиноксидазы, НАДФН-оксидазы и утечкой электронов из дыхательной цепи митохондрий, в результате которой образуются супероксидные радикалы [1, 2]. В фазе ишемии происходит активация ксантиноксидазы и катаболизм АТФ до гипоксантина, определяющих повышение уровня активных форм кислорода (АФК), что сохраняется и в фазе реперфузии, когда цикл Кребса реактивируется, а высокий уровень кислорода может привести к дальнейшему увеличению выработки АФК [3]. Свободные радикалы повреждают кардиомиоциты и способствуют структурной модификации их липидного бислоя с последующим ремоделированием миокарда, что приводит к ухудшению его сократительной функции [4, 5]. Показано, что именно выраженность окислительного стресса значительно влияет на развитие осложнений раннего послеоперационного периода в кардиохирургии [6].

В условиях окислительного стресса, приводящего к развитию окислительной патологии, эндогенная антиоксидантная система не может поддерживать нормальный окислительно-восстановительный гомеостаз. Следовательно, для нейтрализации свободных радикалов и других реактивных молекул необходимо использование антиоксидантов [7].

В настоящее время доступные исследования, посвященные взаимосвязи между окислительным стрессом и терапией сердечно-сосудистых заболеваний, в основном сосредоточены на применении антиоксидантов в качестве монотерапии. Однако результаты данных клинических исследований неутешительны. Недавно, исходя из того, что патофизиологическая природа ишемически-реперфузионного повреждения сердца многофакторна, было высказано предположение, что для его лечения требуются многоцелевые терапевтические стратегии [8]. Соответственно, следует ожидать, что сочетание антиоксидантных средств может привести к улучшению фармакологического ответа за счёт комбинации аддитивных и/или синергетических эффектов.

С позиции объединения различных антиоксидантов, обеспечивающих различные механизмы кардиопротекции, наше исследование сосредоточено на сочетанном действии оксида азота (NO) и молекулярного водорода (H_2) в кардиохирургии, что на сегодняшний день не изучено. Ранее нами показано эффективное использование интраоперационных ингаляций H_2 при кардиохирургических

операциях [9]. H_2 является антиоксидантом, селективно восстанавливающим $\bullet OH$ и пероксинитрит, стимулирует активность антиоксидантных ферментов [10]. При этом H_2 в качестве антиоксиданта обладает рядом преимуществ для его клинического применения: не проявляет токсических свойств даже при длительном воздействии и не вызывает побочных эффектов [11].

В свою очередь, достаточно длительное и хорошо известное использование NO в терапии сердечно-сосудистой патологии обусловлено его мощным эндогенным вазодилатирующим действием, вызывающим расслабление гладкой мускулатуры стенок сосудов, что обеспечивает регуляцию системного и легочного сосудистого сопротивления, а также процессов коагуляции крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов и их адгезию [12, 13]. В то же время действие NO в качестве антиоксиданта неоднозначно. Эффекты больших концентраций NO проявляются в окислительном действии, которое опосредуется через его реактивные формы, являющиеся продуктом реакции NO с O_2 или H_2O_2 . Однако в низких концентрациях NO обладает антиоксидантным эффектом [14]. Экспериментально доказано, что антиоксидантное действие NO опосредуется через активацию e-NOS (эндотелиальной NO-синтазы), которая ингибирует связывание Nrf2 с Keap1, после чего Nrf2 переносится в ядро, где он соединяется с генами антиоксидантной защиты, тем самым увеличивая активность антиоксидантной системы [15].

Целью работы являлось исследование процессов липопероксидации в плазме крови на фоне действия H_2 , NO и их совместного использования у пациентов с пороками клапанов сердца при кардиохирургических вмешательствах.

Методика

В исследование действия H_2 и NO на показатели липопероксидации кардиобольных при хирургических операциях вошло 120 пациентов с патологией клапанов сердца, прооперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК) в ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева» (г. Нижний Новгород). Средний возраст пациентов составил $59,5 \pm 1,4$ года. Больные были рандомизированы на 4 группы: одну контрольную ($n = 30$) и три группы сравнения, которым в контур экстракорпоральной циркуляции на фоне стандартной анестезии проводили подачу NO ($n = 30$), H_2 ($n = 30$) и NO+ H_2 ($n = 30$) (в зависимости от группы) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения: 1-й группе проводили подачу H_2 (1,2 ppm), 2-й группе – NO (40 ppm), 3-й группе – сочетание NO (40 ppm)

и H_2 (1,2 ppm). Контрольную группу составили пациенты, которым проводили стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК. Все группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от длительности ИК (до 90 мин и свыше 90 мин). Во всех группах операции выполнялись в условиях нормотермического ИК, а с целью защиты миокарда использовалась комбинированная кристаллоидная фармакохолодовая кардиоплегия раствором «Custadiol» (Германия).

В качестве генератора газообразного NO использовался аппарат «Тианокс» (НПЦФ РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия), в качестве генератора H_2 – аппарат Bozon H_2/O_3 UVcontrol (Econika Medical Engineering).

Исследование соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и требованиям, изложенным в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ НО «НИИ – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» (протокол № 6 от 08.07.2024).

Исследование интенсивности процесса липопероксидации проводилось на следующих этапах: 1 – исходный, после доставки пациента в операционную; 2 – начало ИК; 3 – 5 мин после начала ИК; 4 – 30 мин ИК; 5 – 60 мин ИК; 6 – 90 мин ИК (у пациентов при длительности ИК более 90 мин); 7 – окончание операции.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали в плазме по концентрации ДК, ТК и ОШ [16]. На спектрофотометре СФ-2000 (Россия) оценивали соответствующие фазы при длинах волн 220 нм (поглощение изорванных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК), 278 нм (поглощение ТК), 400 нм (поглощение ОШ). Содержание ДК, ТК и ОШ оценивали по относительным величинам E232/E220, E278/E220, E400/E220 в относительных единицах.

Эффективность действия NO, H_2 и их комбинации в условиях ишемии-реперфузии при коррекции клапанных пороков сердца в условиях ИК анализировали по изменению уровня высокочувствительного тропонина I (сTnI) в послеоперационном периоде; а также проводили характеристику кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде, регистрируя их состояния: среднее время искусственной вентиляции легких (ч), острую сердечную недостаточность (п/%), острую дыхательную недостаточность (п/%), полиорганную недостаточность (п/%). Исследование сTnI в плазме проводили с помощью тест-системы PATHFAST сTnI на

анализаторе PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corp., Japan).

Полученные данные обрабатывали с использованием пакета программ Microsoft Excel и «Statistica-6». Для проверки гипотезы о типе распределения использовался метод Шапиро-Уилка. Изучение статистических закономерностей в выборках проводилось с использованием параметрического критерия, поскольку было показано нормальное распределение признаков. Рассчитывали среднее арифметическое выборочной совокупности и стандартное отклонение; применялся критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Динамика уровня ДК в пробах плазмы крови пациентов при длительности ИК до 90 мин представлена в **таблице 1**. Статистически значимых различий содержания ДК до операции (исходный уровень) у пациентов всех исследуемых групп не выявлено. На протяжении всего ИК у пациентов контрольной группы выявлено статистически значимое повышение содержания ДК с максимальным увеличением в 2 раза к 30 мин ИК относительно значений до операции. При использовании H_2 , NO и H_2 +NO зарегистрирован статистически значимо более низкий уровень ДК по сравнению с показателями контрольной группы на этапах исследования, начиная с 5 мин ИК и до конца операции. Наиболее выраженное снижение ДК регистрировалось при действии H_2 к концу операции на 25% относительно значений до операции.

Динамика уровня ДК в пробах плазмы крови пациентов при длительности ИК свыше 90 мин представлена в **таблице 2**. В контрольной группе, как и при длительности ИК менее 90 мин, наблюдалось постепенное повышение показателя с максимальным ростом к 30-й минуте и сохранением повышенного уровня показателя на 37% в конце операции по сравнению со значением до операции. Следует отметить большую выраженность роста ДК при увеличении продолжительности ИК. В группах при действии H_2 , NO и H_2 +NO, как и при времени ИК до 90 мин, наблюдалось постепенное снижение содержания ДК в плазме крови по сравнению с группой контроля. Наиболее выраженные изменения регистрировались при действии H_2 и H_2 +NO со статистически значимым снижением показателя к концу операции: при действии H_2 – на 26% и при действии H_2 +NO – на 32% относительно значений до операции.

Динамика уровня ТК в пробах плазмы крови пациентов при длительности ИК менее 90 мин представлена в **таблице 3**. В контрольной группе наблюдалось стати-

Таблица 1 / Table 1

Динамика ДК в пробах плазмы крови пациентов исследуемых групп при длительности ИК менее 90 мин, отн. ед.**Dynamics of DC in blood plasma samples of patients in the study groups with a duration of artificial circulation (AC) of less than 90 minutes, relative units**

Этапы операции / Stages of the operation		Исследуемые группы / Study groups			
		Контроль Control (n = 14)	H ₂ (n = 15)	NO (n = 14)	NO+H ₂ (n = 14)
До операции / Before surgery		0,268 ± 0,029	0,292 ± 0,028	0,283 ± 0,016	0,255 ± 0,047
Перед началом искусственного кровообращения / Before starting artificial circulation		0,345 ± 0,055	0,278 ± 0,024	0,262 ± 0,021	0,260 ± 0,051
Время ИК / Time of AC	5 минут / 5 minutes	0,367 ± 0,020*	0,233 ± 0,025#	0,234 ± 0,033#	0,231 ± 0,034#
	30 минут / 30 minutes	0,563 ± 0,038*	0,225 ± 0,026#	0,251 ± 0,013#	0,230 ± 0,027#
	60 минут / 60 minutes	0,394 ± 0,028*	0,227 ± 0,029#	0,269 ± 0,029#	0,238 ± 0,028#
Конец операции / End of operation		0,311 ± 0,025	0,218 ± 0,020*#	0,298 ± 0,036	0,219 ± 0,031#

Примечание. «*» – статистически значимые различия к показателям до операции ($p \leq 0,05$); «#» – статистически значимые различия к показателям контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. «*» – statistically significant differences compared to pre-operative indicators ($p \leq 0.05$); «#» – statistically significant differences compared to control group indicators ($p \leq 0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Динамика ДК в пробах плазмы крови пациентов исследуемых групп при длительности ИК свыше 90 мин, отн. ед. /**Dynamics of DC in blood plasma samples of patients in the study groups with a duration of artificial circulation (AC) of over 90 min, relative units**

Этапы операции / Stages of the operation		Исследуемые группы / Study groups			
		Контроль Control (n = 16)	H ₂ (n = 15)	NO (n = 16)	NO+H ₂ (n = 16)
До операции / Before surgery		0,276 ± 0,013	0,265 ± 0,014	0,290 ± 0,017	0,278 ± 0,033
Перед началом искусственного кровообращения / Before starting artificial circulation		0,328 ± 0,045	0,251 ± 0,052	0,291 ± 0,054	0,257 ± 0,043
Время ИК / Time of AC	5 минут / 5 minutes	0,316 ± 0,046	0,244 ± 0,029	0,282 ± 0,018	0,260 ± 0,036
	30 минут / 30 minutes	0,548 ± 0,027*	0,227 ± 0,026#	0,279 ± 0,026	0,271 ± 0,046#
	60 минут / 60 minutes	0,365 ± 0,028*	0,218 ± 0,039#	0,291 ± 0,022	0,250 ± 0,025#
	90 минут / 90 minutes	0,368 ± 0,013*	0,205 ± 0,045#	0,322 ± 0,047	0,224 ± 0,053#
Конец операции / End of operation		0,380 ± 0,079*	0,197 ± 0,016*#	0,307 ± 0,049	0,190 ± 0,050#

Примечание. «*» – статистически значимые различия к показателям до операции ($p \leq 0,05$); «#» – статистически значимые различия к показателям контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. «*» – statistically significant differences compared to pre-operative indicators ($p \leq 0.05$); «#» – statistically significant differences compared to control group indicators ($p \leq 0.05$).

Таблица 3 / Table 3

Динамика ТК в пробах плазмы крови пациентов исследуемых групп при длительности ИК менее 90 мин, отн. ед.
Dynamics of TC in blood plasma samples of patients in the study groups with a duration of artificial circulation (AC) of less than 90 min, relative units

Этапы операции / Stages of the operation		Исследуемые группы / Study groups			
		Контроль Control (n = 14)	H ₂ (n = 15)	NO (n = 14)	NO+H ₂ (n = 14)
До операции / Before surgery		0,106 ± 0,033	0,102 ± 0,019	0,106 ± 0,003	0,108 ± 0,018
Перед началом искусственного кровообращения / Before starting artificial circulation		0,102 ± 0,012	0,085 ± 0,025	0,107 ± 0,011	0,118 ± 0,029
Время ИК Time of AC	5 минут / 5 minutes	0,133 ± 0,037	0,104 ± 0,020	0,108 ± 0,029	0,110 ± 0,029
	30 минут / 30 minutes	0,175 ± 0,018*	0,106 ± 0,023#	0,115 ± 0,052	0,117 ± 0,031#
	60 минут / 60 minutes	0,188 ± 0,034*	0,083 ± 0,021#	0,109 ± 0,021#	0,105 ± 0,034#
Конец операции / End of operation		0,156 ± 0,017	0,105 ± 0,025#	0,106 ± 0,011#	0,084 ± 0,029#

Примечание. «*» – статистически значимые различия к показателям до операции ($p \leq 0,05$); «#» – статистически значимые различия к показателям контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. «*» – statistically significant differences compared to pre-operative indicators ($p \leq 0.05$); «#» – statistically significant differences compared to control group indicators ($p \leq 0.05$).

стически значимое повышение содержания ТК в плазме крови больных с 30-й минуты ИК относительно показателей до операции, и к 60-й минуте рост показателя составил 177% от исходных значений. Через 30 минут ИК у пациентов при действии H₂ и H₂+NO было отмечено статистически значимое уменьшение уровня ТК по сравнению с контролем; при действии NO значимые изменения регистрировались через 60 мин ИК. Наибольшее снижение уровня ТК наблюдалось при сочетанном действии газов к окончанию операции по сравнению со значениями контрольной группы, что характеризовалось снижением на 46%.

При операциях с длительностью ИК более 90 мин динамика ТК в исследуемых группах совпадала с динамикой ТК в группах при операциях с длительностью ИК менее 90 мин, однако увеличение показателя в контрольной группе было более выраженным и превосходило исходное значение в 2 раза (табл. 4). У пациентов при действии H₂, NO и H₂+NO отмечено статистически значимое снижение содержания ТК в пробах плазмы крови по сравнению с контрольной группой, начиная с этапа ИК. К концу операции максимальное снижение наблюдалось в группах при действии H₂ и H₂+NO на 42% и 40% соответственно относительно значений до операции.

Динамика уровня оснований Шиффа (ОШ) в пробах плазмы крови пациентов при длительности ИК ме-

нее 90 мин показала рост показателя до конца срока регистрации на 54% к концу операции относительно значений до операции (табл. 5). При действии H₂ и H₂+NO, начиная с 5-й мин ИК, наблюдалось уменьшение показателя относительно значений контрольной группы, что составило к концу операции снижение на 10% и 18% относительно показателей до операции. При этом сочетанное действие газов статистически значимо снижало ОШ на 60-й мин ИК. У пациентов при использовании NO на 5-й мин ИК регистрировалось увеличение ОШ относительно значений до операции с последующим восстановлением уровня к значениям до операции, хотя с 60-й мин ИК показатели были значимо ниже контрольных значений.

Динамика уровня ОШ в пробах плазмы крови пациентов при длительности ИК свыше 90 мин была значительно более выражена по сравнению со значениями ОШ, полученными у пациентов при операциях с длительностью ИК менее 90 мин, что характеризовалось ростом показателя на 109% к концу операции относительно значения до операции (табл. 6). При действии NO наблюдалось увеличение ОШ до 30 мин ИК с последующим снижением показателя, тогда как действие H₂ и NO+H₂ вызывало постепенное снижение ОШ, значимо отличающееся от значений до операции на этапе после операции. На послеоперационном этапе ОШ при действии H₂ были снижены на 17%, при действии NO+H₂ – на 22% отно-

Таблица 4 / Table 4

Динамика ТК в пробах плазмы крови пациентов исследуемых групп при длительности ИК свыше 90 мин, отн. ед.**Dynamics of TC in blood plasma samples of patients in the study groups with a duration of artificial circulation (AC) of over 90 min, relative units**

Этапы операции / Stages of the operation		Исследуемые группы / Study groups			
		Контроль Control (n = 16)	H ₂ (n = 15)	NO (n = 16)	NO+H ₂ (n = 16)
До операции / Before surgery		0,105 ± 0,017	0,117 ± 0,033	0,092 ± 0,015	0,132 ± 0,023
Перед началом искусственного кровообращения / Before starting artificial circulation		0,106 ± 0,020	0,109 ± 0,043	0,104 ± 0,024	0,102 ± 0,027
Время ИК Time of AC	5 минут / 5 minutes	0,130 ± 0,010	0,086 ± 0,016#	0,119 ± 0,022	0,083 ± 0,018*#
	30 минут / 30 minutes	0,165 ± 0,013*	0,073 ± 0,014#	0,122 ± 0,014#	0,104 ± 0,034#
	60 минут / 60 minutes	0,199 ± 0,025*	0,086 ± 0,028#	0,105 ± 0,022#	0,098 ± 0,030#
	90 минут / 90 minutes	0,185 ± 0,010*	0,079 ± 0,041#	0,111 ± 0,019#	0,090 ± 0,018*#
Конец операции / End of operation		0,230 ± 0,024*	0,068 ± 0,013*#	0,094 ± 0,012#	0,079 ± 0,013*#

Примечание. «*» – статистически значимые различия к показателям до операции ($p \leq 0,05$); «#» – статистически значимые различия к показателям контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. «*» – statistically significant differences compared to pre-operative indicators ($p \leq 0.05$); «#» – statistically significant differences compared to control group indicators ($p \leq 0.05$).

Таблица 5 / Table 5

Динамика оснований Шиффа в пробах плазмы крови пациентов исследуемых групп при длительности ИК менее 90 мин, отн. ед.**Dynamics of Schiff bases in blood plasma samples of patients in the study groups with a duration of artificial circulation (AC) of less than 90 min, relative units**

Этапы операции / Stages of the operation		Исследуемые группы / Study groups			
		Контроль Control (n = 14)	H ₂ (n = 15)	NO (n = 14)	NO+H ₂ (n = 14)
До операции / Before surgery		174,27 ± 13,16	160,18 ± 12,27	180,83 ± 16,34	163,94 ± 12,86
Перед началом искусственного кровообращения / Before starting artificial circulation		194,86 ± 14,76	172,74 ± 11,26	210,52 ± 15,58	181,81 ± 14,52
Время ИК Time of AC	5 минут / 5 minutes	215,94 ± 14,63*	158,46 ± 13,48#	213,60 ± 12,19*	178,16 ± 14,10#
	30 минут / 30 minutes	205,54 ± 14,57*	150,72 ± 14,34#	190,53 ± 11,02	172,21 ± 12,03#
	60 минут / 60 minutes	254,46 ± 11,78*	139,75 ± 13,75#	163,18 ± 11,09#	136,85 ± 12,57*#
Конец операции / End of operation		268,04 ± 12,33*	145,15 ± 15,21#	176,65 ± 13,90#	134,32 ± 10,69*#

Примечание. «*» – статистически значимые различия к показателям до операции ($p \leq 0,05$); «#» – статистически значимые различия к показателям контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. «*» – statistically significant differences compared to pre-operative indicators ($p \leq 0.05$); «#» – statistically significant differences compared to control group indicators ($p \leq 0.05$).

Таблица 6 / Table 6

Динамика оснований Шиффа в пробах плазмы крови пациентов исследуемых групп при длительности ИК свыше 90 мин, отн. ед.
Dynamics of Schiff bases in blood plasma samples of patients in the study groups with a duration of artificial circulation (AC) of over 90 min, relative units

Этапы операции / Stages of the operation		Исследуемые группы / Study groups			
		Контроль Control (n = 16)	H ₂ (n = 15)	NO (n = 16)	NO+H ₂ (n = 16)
До операции / Before surgery		165,68 ± 12,82	170,25 ± 16,88	176,38 ± 12,92	168,93 ± 12,92
Перед началом искусственного кровообращения / Before starting artificial circulation		189,53 ± 13,64	177,11 ± 13,97	198,01 ± 11,09#	190,19 ± 13,52
Время ИК Time of AC	5 минут / 5 minutes	230,16 ± 12,06*	165,84 ± 10,98#	203,37 ± 14,04#	197,51 ± 14,63#
	30 минут / 30 minutes	187,24 ± 11,02*	169,47 ± 9,46#	229,62 ± 14,41*#	184,68 ± 12,61
	60 минут / 60 minutes	239,10 ± 13,68*	152,46 ± 12,75#	214,40 ± 12,54*	169,29 ± 12,02#
	90 минут / 90 minutes	298,13 ± 10,02*	149,48 ± 14,61#	190,94 ± 11,42#	150,32 ± 12,35#
Конец операции / End of operation		347,60 ± 12,06*	140,63 ± 14,56*#	174,08 ± 13,03#	132,48 ± 12,17*#

Примечание. «*» – статистически значимые различия к показателям до операции ($p \leq 0,05$); «#» – статистически значимые различия к показателям контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. «*» – statistically significant differences compared to pre-operative indicators ($p \leq 0.05$); «#» – statistically significant differences compared to control group indicators ($p \leq 0.05$).

сительно значений до операции. Кроме того, сочетанное действие NO+H₂ исключило рост ОШ, который был выявлен при моновоздействии NO на начальных этапах ИК.

Эффективность использования медицинских газов подтверждена клиническими данными. Для диагностики повреждения сердечной мышцы проводили исследова-

ние высокочувствительного тропонина I (табл. 7). В ходе послеоперационного исследования было отмечено значительное увеличение тропонина I во всех группах, однако в количественном отношении показатель отличался: через 12 часов максимальное увеличение регистрировалось в контрольной группе, минимальное – при дей-

Таблица 7 / Table 7

Изменение уровня тропонина I в послеоперационном периоде
Change in troponin I levels in the postoperative period

Исследуемые группы Study groups	До операции Before surgery	Через 12 часов In 12 hours	Через 24 часа In 24 hours	Через 48 часов In 48 hours
Контроль Control (n = 30)	0.03 ± 0.03	3.41 ± 1.73*	2.54 ± 1.11*	1.65 ± 0.63*
H ₂ (n = 30)	0.03 ± 0.001	2.76 ± 0.21*	2.31 ± 0.17*	1.9 ± 0.33*
NO (n = 30)	0.02 ± 0.01	1.89 ± 0.30* #	1.70 ± 0.25* #	1,40 ± 0,15*
NO+H ₂ (n = 30)	0.03 ± 0.005	1.20 ± 0,15* #	1.30 ± 0.30* #	0.70 ± 0.07* #

Примечание. «*» – статистически значимые различия к показателям до операции ($p \leq 0,05$); «#» – статистически значимые различия к показателям контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. «*» – statistically significant differences compared to pre-operative indicators ($p \leq 0.05$); «#» – statistically significant differences compared to control group indicators ($p \leq 0.05$).

ствии $\text{NO}+\text{H}_2$. Данная динамика сохранялась и на последующих сроках регистрации. Следовательно, повреждение миокарда было максимальным в контрольной группе и минимальным в группе при сочетанном использовании газов. Восстановительный период при действии $\text{NO}+\text{H}_2$ выражался в более интенсивном восстановлении показателя у кардиохирургических пациентов по сравнению с другими группами.

Характеристика послеоперационного периода состояния пациентов выявила, что среднее время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) снижалось при использовании медицинских газов, наиболее выражено при действии $\text{NO}+\text{H}_2$ – практически в 2 раза (**табл. 8**). Полиорганная недостаточность регистрировалась только в контрольной группе. Острые сердечная и дыхательная недостаточности были зафиксированы в контрольной группе и при использовании H_2 , однако в группе с использованием H_2 показатели были значительно ниже по сравнению с контролем.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют об интенсификации процессов липопероксидации в плазме крови кардиохирургических больных в ходе проведения операции и после её окончания. Первичные продукты ПОЛ нестабильны и представляют собой циклические эндопероксиды и алифатические моно- и гидропероксиды – липопероксиды и ДК [17]. Первичные продукты подвергаются дальнейшей окислительной дегградации при участии металлов переменной валентности, в результате чего образуются вторичные продукты – альдегиды, диальдегиды, кетоны, различные спирты и другие соединения. Конеч-

ные продукты ПОЛ – основания Шиффа. Их непрерывное накопление ведет к нарушению текучести мембран, ионного транспорта, ферментативной и рецепторной активности. При высоком уровне активных форм кислорода происходит пагубное воздействие на функцию клеток сердца, а также развивается перекисное окисление белков, липидов и повреждение ДНК [18], что приводит к гибели клеток [19].

В ходе проведенного исследования показано, что использование NO и H_2 сдерживало рост ПОЛ как на промежуточных, так и на конечных продуктах липопероксидации. Вероятно, NO связывается со свободными и входящими в состав гема ионами Fe^{2+} и ингибирует разложение перекисей [20]. В свою очередь, использование H_2 оказало более эффективное воздействие на восстановление окислительного потенциала по сравнению с моновоздействием NO . Наибольшая эффективность в ингибировании липопероксидации отмечена у пациентов, которые дополнительно в ходе проведения операции получали H_2 в комплексе с NO . H_2 , по всей видимости, проявляет более сильное антиоксидантное действие по сравнению с NO , действуя через несколько механизмов. H_2 определяет прямое восстановление $\bullet\text{OH}$ и пероксинитритного аниона [21 – 23] и усиливает активность антиоксидантных ферментов за счет активации пути Nrf_2 , который индуцирует катаболизм супероксида и пероксидов через гемооксигеназу-1, супероксиддисмутазу, каталазу и миелопероксидазу [24]. Следует отметить, что благодаря своей избирательной реакционной способности он является уникальным поглотителем, реагирующим только с $\bullet\text{OH}$ и пероксинитритом (ONOO^-), а другие активные формы кислорода,

Таблица 8 / Table 8

Основные характеристики послеоперационного периода и осложнения

Main characteristics of the postoperative period and complications

Показатель Indicator	Контроль Control (n = 30)	NO (n = 30)	H_2 (n = 30)	$\text{NO}+\text{H}_2$ (n = 30)
Среднее время ИВЛ (ч) Average time of artificial ventilation (h)	$8,0 \pm 2,1$	$6,9 \pm 0,7$	$7,0 \pm 2,0$	$4,7 \pm 0,5^*$
Острая сердечная недостаточность (n/%) Acute heart failure (n/%)	4 (13,3%)	0 (0%)*	2 (6,7%)*	0 (0%)*
Острая дыхательная недостаточность (n/%) Acute respiratory failure (n/%)	3 (10,0%)	0 (0%)*	1 (3,3%)*	0 (0%)*
Полиорганная недостаточность (n/%) Multiple organ failure (n/%)	2 (6,7%)	0 (0%)*	0 (0,0%)*	0 (0%)*

Примечание. «*» – статистически значимые различия к показателям контрольной группы ($p \leq 0,05$).

Note. «*» – statistically significant differences compared to control group indicators ($p \leq 0.05$).

которые служат сигнальными молекулами, остаются незатронутыми [25]. Кроме того, H_2 способен корректировать экспрессию семейства miRNA-200, которые регулируют окислительно-стресс-зависимую дисфункцию при сердечно-сосудистых осложнениях [26]. При этом, исходя из полученных результатов, сочетанное действие NO и H_2 , предпочтительнее моновоздействия H_2 , что, вероятно, основано на синергичном эффекте NO и H_2 . Так, помимо антиоксидантного действия исследованных газов, следует учитывать, что NO – ключевая сигнальная молекула, регулирующая тонус сосудов. Основная мишень NO в сосудистой системе – гем растворимой гуанилатциклазы, активация которой приводит к увеличению цГМФ в гладкомышечных клетках, вызывая вазодилатацию [27]. В свою очередь, расширение сосудов и улучшение микроциркуляции приводят к снижению ишемии, что уменьшает образование реактивных форм кислорода. Учитывая, что митохондрии являются основным источником активных форм кислорода, при нормализации кровотока происходит восстановление работы дыхательной цепи митохондрий [28] и уменьшается утечка электронов в дыхательной цепи как основного источника супероксида в клетке [29]. Кроме того, вазодилатация уменьшает механический стресс на эндо-

телий сосудов, что снижает выработку NADPH-оксидазы – фермента, активно экспрессирующегося в клетках сосудов и являющегося основным источником окислительного стресса в сосудистой стенке [30]. Показана способность NO подавлять активацию НАДФН-оксидазы для быстрого восстановления после ишемии и реперфузионного повреждения, в которых важную роль играет НАДФН-зависимый окислительный стресс [31].

Заключение

Таким образом, использование H_2 и NO представляет собой эффективную стратегию ингибирования липопероксидации при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, которая на фоне известного вазодилатирующего действия и слабого антиоксидантного эффекта NO, дополняется выраженным антиоксидантным действием H_2 . Полученные данные указывают на то, что синергичный эффект комбинации NO и H_2 реализуется через взаимодополняющие механизмы и проявляется в более сильном воздействии по сравнению с эффектами, полученными при использовании каждого газа по отдельности, что позволяет добиться защиты сердца и других органов при операциях с искусственным кровообращением.

Литература

(п.п. 1–3; 5; 7; 8; 10; 11; 14; 15; 17–19; 21–26; 28–31 см. References)

4. Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ИБС с ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7(1): 24–8.
6. Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Гребенчиков О.А. и др. Оксидантный стресс и ранние осложнения послеоперационного периода в кардиохирургии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016; 13(6): 13–21.
9. Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Медведев А.П. и др. Использование молекулярного водорода при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Современные технологии в медицине*. 2021; 13(1): 71–7. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.09>
12. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ*. 2002; 10: 11–5.
13. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 431. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037>
16. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан – изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы мед. химии*. 1989; 1: 127–31.
20. Фатеева В.В., Воробьева О.В. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(10): 131–5. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101131-135>
27. Задонченко В.С., Погонченкова И.В., Нестеренко О.И. и др. Состояние эндотелия и оксид азота при сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2005; 1(51): 80–87.

References

1. Takac I., Schröder K., Brandes R.P. The Nox family of NADPH oxidases: friend or foe of the vascular system? *Current Hypertension Reports*. 2012; 14: 70–78. <https://doi.org/10.1007/s11906-011-0238-3>
2. Montezano A.C., Touyz R.M. Reactive oxygen species and endothelial function – role of nitric oxide synthase uncoupling and Nox family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012; 110(1): 87–94. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00785.x>
3. Raedschelders K., Ansley D.M., Chen D.D.Y. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion. *Pharmacol. Ther.* 2012; 133(2): 230–55. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.11.004>

4. Zakirova A.N., Gabidullin R.R., Zakirova N.E. Clinical and hemodynamic effects of carvedilol, influence on lipid peroxidation and inflammation markers in patients with coronary heart disease and CHF. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006; 7(1): 24–8. (in Russian)
5. Seddon M., Looi Y.H., Shah A.M. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart*. 2007; 93(8): 903–7. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.068270>
6. Filippovskaya Zh.S., Gerasimenko O.N., Grebenchikov O.A. et al. Oxidative stress and early complications of the postoperative period in cardiac surgery. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii (Vestnik anesteziologii i reanimatologii)*. 2016; 13(6): 13–21. (in Russian)
7. Jain A., Mehra N., Swarnakar N. Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21(30): 4441–55. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150803151758>
8. Davidson S.M., Ferdinandy P., Andreadou I. et al. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 73(1): 89 – 99. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.086>
9. Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Medvedev A.P. et al. Application of Molecular Hydrogen in Heart Surgery under Cardiopulmonary Bypass. *Sovremennye tekhnologii v meditsine (Modern Technologies in Medicine)*. 2021; 13(1): 71–7. <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.09> (in Russian)
10. Rahman M.H., Jeong E.S., You H.S. et al. Redox-Mechanisms of Molecular Hydrogen Promote Healthful Longevity. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(5): 988. <https://doi.org/10.3390/antiox12050988>
11. Yuan T., Zhao J.N., Bao N.R. Hydrogen applications: advances in the field of medical therapy. *Med. Gas. Res.* 2023; 13(3): 99–107. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.344978>
12. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Sandomirskaya A.P. Endothelial dysfunction and arterial hypertension: therapeutic options. *RMZh*. 2002; 10: 11–5. (in Russian)
13. Kuznetsova V.L., Solov'eva A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 431. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (in Russian)
14. Wang W-L., Ge T-y., Chen X. et al. Advances in the Protective Mechanism of NO, H₂S, and H₂ in Myocardial Ischemic Injury. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020; 7: 588206. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.588206>
15. Xiao C., Xia M.L., Wang J. et al. Luteolin attenuates cardiac ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by modulating Nrf2 antioxidative function. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2719252. <https://doi.org/10.1155/2019/2719252>
16. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G., Lifshits R.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy Med. Khimii*. 1989; 1: 127–31. (in Russian)
17. Ho E., Karimi Galougahi K., Liu C.C. et al. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice. *Redox. Biology*. 2013; 1(1): 483–91. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.07.006>
18. Senoner T., Dichtl W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients*. 2019; 11(9): 2090. <https://doi.org/10.3390/nu11092090>
19. Ma W., Wei S., Zhang B., Li W. Molecular mechanisms of cardiomyocyte death in drug-induced cardiotoxicity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020; 8: 434. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00434>
20. Fateeva V.V., Vorob'eva O.V. Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(10): 131–5. <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117101131-135> (in Russian)
21. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13(6): 688–94. <https://doi.org/10.1038/nm1577>
22. Oharazawa H., Igarashi T., Yokota T. et al. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 487–92. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4089>
23. Li H.M., Shen L., Ge J.W., Zhang R.F. The transfer of hydrogen from inert gas to therapeutic gas. *Med. Gas. Res.* 2018; 7(4): 265–72. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.222451>
24. Ohta S. Molecular hydrogen as preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 144(1): 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.04.006>
25. Slezak J., Kura B., LeBaron T.W. et al. Oxidative Stress and Pathways of Molecular Hydrogen Effects in Medicine. *Current Pharmaceutical Design*. 2021; 27(5): 610–25. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200821114016>
26. LeBaron T.W., Kura B., Kalocayova B. et al. A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress. *Molecules*. 2019; 24(11): 2076. <https://doi.org/10.3390/molecules24112076>
27. Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V., Nesterenko O.I. et al. Endothelial state and nitric oxide in heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2005; 1(51): 80–87. (in Russian)
28. Bugger H., Pfeil K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2020; 1866(7): 165768. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165768>
29. Mikhed Y., Daiber A., Steven S. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(7): 15918–53.
30. Zhang Y., Murugesan P., Huang K. Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17(3): 170–94. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0260-8>
31. Dusting G.J., Selemidis S., Jiang F. Mechanisms for suppressing NADPH oxidase in the vascular wall. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2005; 100(Suppl 1): 97–103. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762005000900016>

Сведения об авторах:

Дерюгина Анна Вячеславовна, доктор биол. наук, проф., зав. каф. физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского»

Пичугин Владимир Викторович, доктор мед. наук, проф., проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева»

Богуш Антонина Викторовна, канд. мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева»

Данилова Дарья Андреевна, ст. преподаватель каф. физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Полозова Анастасия Владимировна, канд. биол. наук, доцент каф. физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Таламанова Мария Николаевна, канд. биол. наук, доцент, доцент каф. физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Жияев Сергей Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева»

Пахомов Илья Александрович, врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева»

Князева Екатерина Александровна, магистр каф. физиологии и анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Бричкин Юрий Дмитриевич, доктор мед. наук, профессор-консультант Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Научно-исследовательский институт – специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева»

© Коллектив авторов, 2026
УДК 57.014:57.044:616.72-002.1

Доронькина А.С.¹, Жаворонок И.П.¹, Михальчук А.Л.², Счастливая Н.И.¹, Рудак А.А.¹

Антиноцицептивные эффекты этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот и их композиции (1:1) у крыс с экспериментальным артритом

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, 220072, Минск, Республика Беларусь, ул. Академическая, д. 28

²Институт биорганической химии Национальной академии наук Беларуси, 220141, Минск, Республика Беларусь, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 2

Аннотация. методы комплексной терапии артрита направлены на контроль воспаления, но, как правило, не купируют болевой синдром и сопряжены с отрицательными побочными эффектами. N-ацилэтанолламины или ацилэтанолламиды, такие как пальмитоил- и стеариолэтанолламиды, сочетают анальгезирующие и противовоспалительные свойства. Настоящее исследование направлено на изучение антиноцицептивных эффектов пальмитоил- и стеариолэтанолламидов и их композиции (1:1) при однократном и курсовом введении в дозе 100 мг/кг у животных с экспериментальным артритом. **Цель исследования** – изучить влияние однократного и курсового применения этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот, а также композиции на их основе на ноцицептивные реакции крыс с экспериментальным артритом.

Методика. Исследования выполнены на белых крысах-самцах Wistar ($n = 60$), разделенных на 10 групп. Моделирование артрита нижней конечности выполняли путем введения в полость голенопредплюсневой сустава 4 мг зимозана А из *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma, USA), растворенного в 50 мкл апиогенного физиологического раствора. Изучено влияние амидов пальмитиновой и стеариновой кислот и их композиции на ноцицептивные реакции у крыс в норме и у животных с экспериментальным артритом.

Результаты. У крыс с зимозан-индуцированным артритом однократное введение пальмитоил- и стеариолэтанолламидов и их композиции (1:1) приводило к достоверному снижению выраженности гипералгезии на механический и термический стимулы, свидетельствуя тем самым об антиноцицептивных эффектах, которые были подтверждены при регистрации порога ноцицептивной реакции конечности со смоделированным патологическим процессом и латентного периода ноцицептивной реакции. Курсовое интрагастральное введение пальмитоил- и стеариолэтанолламидов и их композиции (1:1) крысам с экспериментальным зимозан-индуцированным артритом показало более выраженную антиноцицептивную эффективность при купировании гипералгезии на механический стимул по сравнению с однократным введением исследуемых соединений.

Ключевые слова: N-ацилэтанолламины; пальмитоилэтанолламид (PEA); стеариолэтанолламид (SEA); артрит; порог ноцицептивной реакции (ПНР); латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР)

Для цитирования. Доронькина А.С., Жаворонок И.П., Михальчук А.Л., Счастливая Н.И., Рудак А.А. Антиноцицептивные эффекты этаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот и их композиции (1:1) у крыс с экспериментальным артритом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2026; 70(2): 48-55.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.48-55

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Жаворонок И.П., Михальчук А.Л.; сбор, обработка материала и постановка экспериментов – Доронькина А.С., Счастливая Н.И., Рудак А.А.; синтез исследуемых соединений – Михальчук А.Л.; подготовка иллюстративного материала, написание текста – Доронькина А.С.; статистическая обработка материала – Доронькина А.С.; редактирование – Жаворонок И.П. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Доронькина Анастасия Сергеевна, старший научный сотрудник Центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси, e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.07.2025

Принята к печати 12.01.2026

Опубликована 30.06.2026

Doronkina A.S.¹, Zhavoronok I.P.¹, Mikhal'chuk A.L.², Schastnaya N.I.¹, Rudak A.A.¹

Antinociceptive effects of ethanolamides of palmitic and stearic acids and their composition (1:1) in rats with experimental arthritis

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Modern methods of complex therapy of arthritis are aimed at controlling inflammation, but its often fail to cope with pain and can cause side effects.

N-acylethanolamines or acylethanolamides, such as palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide, have analgesic and anti-inflammatory properties. The study is aimed at studying the antinociceptive effects of PEA, SEA and their combination with a single and course administration at a dose of 100 mg/kg in animals with experimental arthritis.

The aim to study the effect of single and course administration of palmitic and stearic fatty acid ethanolamides and compositions based on its in the implementation of antinociceptive effects in rats with experimental arthritis.

Methods. The studies were performed on white male Wistar rats ($n = 60$), divided into 10 groups. Arthritis was induced by intro-articular injection of Zymosan A from *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma, USA; 4 mg/50 μ l apyrogenic saline solution). The effects of fatty acid amides on nociceptive reactions in healthy rats and in rat with experimental arthritis were studied.

Results. A single administration of PEA, SEA, PEA: SEA (1:1) resulted in a significant reduction in nociceptive hyperreactions to mechanical and thermal stimuli in rats with Zymosan induced arthritis. The antinociceptive effects of the studied compounds were confirmed by recording the threshold of nociceptive reactions of the ipsilateral limb and the latent period of nociceptive reactions. Intragastric administration of course of PEA, SEA, PEA: SEA (1:1) to rats with experimental Zymosan-induced arthritis showed a more pronounced antinociceptive efficacy in relieve in ghyperalgesia to a mechanical stimulus compared to a single administration of the studied compounds.

Keywords: N-acylethanolamines; palmitoylethanolamide (PEA); stearoylethanolamide (SEA); arthritis; threshold of nociceptive reaction (TNR); latent period of nociceptive reaction (LPNR)

For citation: Doronkina A.S., Zhavoronok I.P., Mikhal'chuk A.L., Schastnaya N.I., Rudak A.A. Antinociceptive effects of ethanolamides of palmitic and stearic acids and their composition (1:1) in rats with experimental arthritis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 48-55. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.48-55

Author's contribution: concentration and study design – Zhavoronok I.P., Mikhal'chuk A.L.; collection, processing of material and setting up experiments – Doronkina A.S., Schastnaya N.I., Rudak A.A.; synthesis of studied substances – Mikhal'chuk A.L.; preparation of illustrative material, writing of text – Doronkina A.S.; statistical processing of the material – Doronkina A.S.; editing the text – Zhavoronok I.P. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Anastasya S. Doronkina*, Senior researcher at the Center for the Study of Pain. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Information about the authors:

Anastasya S. Doronkina, <https://orcid.org/0000-0001-8914-5166>

Irina P. Zhavoronok, <https://orcid.org/0000-0001-9982-0719>

Alexander L. Mikhal'chuk, <https://orcid.org/0000-0003-4344-4616>

Nadezda I. Schastnaya, <https://orcid.org/0000-0003-1786-5185>

Anhelina A. Rudak, <https://orcid.org/0009-0001-3698-5935>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 29.07.2025

Accepted 12.01.2026

Published 30.06.2026

Введение

Боль, которую испытывают пациенты с артритом, носит хронический характер и может сохраняться, несмотря на адекватный медикаментозный контроль забо-

левания [1]. Механизмы, вызывающие боль при данной патологии, сложны и включают в себя периферическое воспаление, повреждение суставов, периферическую и центральную сенситизацию, последняя из которых, как полагают, лежит в основе хронизации болевого син-

дрома [2]. Из-за этой сложной этиологии пациенты могут испытывать неспровоцированную боль в различных формах, а также страдать от аллодинии и гипералгезии [3]. Кроме того, психологический стресс и усталость, связанные с болью, еще больше ухудшают качество жизни. Современные методы лечения артрита направлены на контроль системного и суставного воспаления и имеют определенный успех, но часто ограничены в купировании боли и могут вызывать серьезные побочные эффекты, что требует тщательного мониторинга состояния пациентов [4]. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, чтобы минимизировать риски и повысить эффективность терапии. В связи с этим разрабатываются новые терапевтические стратегии, направленные на таргетное воздействие при воспалительных процессах с целью снижения побочных эффектов и улучшения качества жизни пациентов [5].

Таким образом, существует необходимость в эффективном контроле болевого синдрома в условиях артрита.

В то время как в суставах здоровых пациентов N-ацилэтаноламины (NAEs) – анандамид или арахидноилэтаноламид (AEA), N-пальмитоилэтаноламин или пальмитоилэтаноламид (PEA), N-стеароилэтаноламин или стеароилэтаноламид (SEA) – практически отсутствуют, в суставах пациентов с артритом и остеоартритом они обнаруживаются в повышенных концентрациях. Это является убедительным подтверждением того, что N-ацилэтаноламины (NAEs) являются важными обезболивающими, противовоспалительными и нейромодуляторными медиаторами [6]. Для объяснения противовоспалительных и антигипералгетических эффектов PEA известны несколько механизмов действия, включая: активацию рецепторов PPARs, CB1 и CB2, GPR18 и GPR55, и TRPV1 [7]; снижение гиперактивности тучных клеток [8]; действие в качестве «соединения-сопровождения» [9].

В начале 1960-х годов PEA и другие родственные NAEs были обнаружены в пищевых продуктах [10] и показана их противовоспалительная активность. Однако только в 1990–2010-х годах они были идентифицированы среди других биоактивных NAEs животных как важные эндогенные липидные модуляторы [11]. Вследствие относительно более высокой химической стабильности они могут применяться в качестве активных компонентов современных противовоспалительных и анальгезирующих препаратов [12].

В связи с этим настоящее исследование было направлено на изучение антиноцицептивного действия наиболее распространенных, доступных, изученных и стабиль-

ных NAEs, а именно PEA, SEA и их композиции PEA:SEA (1:1) у животных с экспериментальным артритом.

Исследование индивидуальных PEA, SEA и их композиции PEA: SEA (1:1) обусловлено тем, что в препаратах индивидуальных соединений и PEA, и SEA практически нерастворимы и плохо солюбилизируются, вследствие чего обладают низкой биодоступностью и биоэффективностью. В композициях, в частности в композиции PEA: SEA (1:1), их солюбилизация значительно улучшается, а образующиеся эмульсии/суспензии сохраняют стабильность более продолжительное время и, как следствие, могут применяться в различных формах.

Цель работы – изучить влияние однократного и курсового применения PEA, SEA и их композиции PEA: SEA (1:1) на ноцицептивные реакции крыс с экспериментальным артритом.

Методика

Исследование выполнено на крысах-самцах Wistar массой 220–250 г ($n = 60$). Крыс содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси при свободном доступе к воде и корму *ad libitum*. Для эксперимента отбирали активных крыс с гладким блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, охотно поедающих корм. Каждому животному присваивали индивидуальный номер, который наносили методом татуировки на хвост. Эксперименты проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на лабораторных животных. Протоколы биоэтической комиссии Института физиологии НАН Беларуси: протокол № 1 от 22 января 2021 г., № 1 от 2 февраля 2022 г., № 2 от 10 февраля 2023 г., № 3 от 27 февраля 2024 г.

Крысы были разделены на группы: здоровые животные + PEA ($n = 6$), здоровые животные + SEA ($n = 6$), здоровые животные + PEA:SEA (1:1) ($n = 6$), артрит ($n = 6$), артрит + PEA однократно ($n = 6$), артрит + SEA однократно ($n = 6$), артрит + PEA:SEA (1:1) однократно ($n = 6$), артрит + PEA курсовое ($n = 6$), артрит + SEA курсовое ($n = 6$), артрит + PEA:SEA (1:1) курсовое ($n = 6$).

Исследуемые вещества. NAEs: PEA, SEA синтезированы в лаборатории химии липидов ИБОХ НАН Беларуси с использованием общего синтетического метода термического аминолитического метилового эфира пальмитиновой и стеариновой кислот соответственно [13]. Композиция PEA: SEA (1:1) получена трехкратным переосаждением эквимолярной смеси PEA и SEA в этиловом спирте. Для исследований PEA, SEA и их композицию PEA: SEA

(1:1) растворяли/суспендировали в апиогенном физиологическом растворе. Введение исследуемых препаратов осуществляли интрагастрально в единой дозе 100 мг/кг.

Моделирование экспериментального артрита осуществляли путем введения в полость голенопредплюсневой сустава 4 мг *зимоzana A* из *Saccharomyces cerevisiae* (Sigma, USA), растворенного в 50 мкл апиогенного физиологического раствора [14, 15].

В эксперименте оценивали порог ноцицептивной реакции (ПНР, г) при использовании теста Randall-Selitto и латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР, с) теста Hot-plate.

Тест «Randall-Selitto» (PanLab, Испания) – измерение силы надавливания пластикового остроконечного конуса на стопу экспериментального животного, в результате чего отмечали специфическую ноцицептивную реакцию (отдергивание лапы животным либо вокализацию) [16]. Тест проводили поочередно на обеих задних лапах для каждого животного трехкратно с интервалом 5–7 минут.

Тест «Hot-plate» (PanLab, Испания) служит для оценки рефлекса при контакте подушечек лап крысы с горячей поверхностью и основан на измерении времени от момента помещения животного на горячую пластину (50 °C) до момента ноцицептивной реакции (облизывание задней лапы, вокализация, выпрыгивание из камеры) [17]. Измерения проводились трехкратно с интервалом 15–20 минут.

Измерение ПНР и ЛПНР проводили у здоровых животных до и через 60 мин после введения ацилэтаноламидов; у животных с артритом данный показатель оценивали до моделирования артрита и на 7-е сутки после моделирования. Далее измерение ПНР у крыс с однократным введением исследуемых субстанций проводили через 60 минут после введения (7-е сутки от начала эксперимента), а у животных с курсовым введением – через 60 минут после последнего введения изучаемых соединений (14-е сутки от начала эксперимента).

У здоровых животных рассчитывали среднее арифметическое значение показателя ПНР между правой и левой задними конечностями, а у животных с артритом данные обрабатывали и графически представляли отдельно для ипсилатеральной и контрлатеральной конечностей.

Анализ данных выполняли с помощью программ Microsoft Excel, Origin и Statistica 10. Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных показателей осуществляли с помощью программы Origin 7.0 по критерию Шапиро-Уилка ($p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха с указанием 25-го и 75-го процентилей. Статистическую

значимость различий количественных признаков определяли с помощью непараметрических тестов: Уилкоксона для зависимых выборок и Манна-Уитни для независимых выборок в парных сравнениях.

Результаты

Однократное интрагастральное введение композиции PEA:SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг здоровым животным через 60 мин приводило к достоверному увеличению значений усредненного ПНР обеих задних конечностей на 12,8% ($p = 0,046$) в сравнении с данными до введения субстанции (рис. 1); в то же время при анализе уровня ЛПНР статистически значимых изменений обнаружено не было.

После введения PEA и SEA индивидуально в аналогичной дозе здоровым крысам статистически значимых изменений значений ПНР и ЛПНР не обнаружено.

Таким образом, введение PEA и SEA индивидуально в дозе 100 мг/кг здоровым животным сопровождалось тенденцией к повышению значений ПНР и ЛПНР, однако данные были статистически не значимыми, что свидетельствует о недостаточности антиноцицептивных эффектов исследуемых веществ в указанной дозе.

На втором этапе эксперимента было проведено моделирование зимоzan-индуцированного артрита. На 7-е сутки после индукции соответствующей патологии у лабораторных животных отмечали статистически значи-

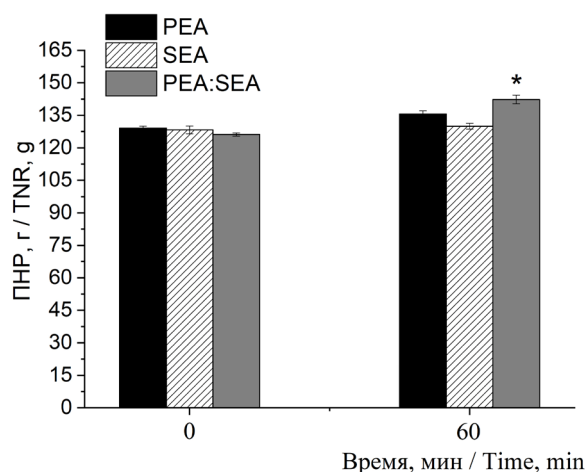


Рис. 1. Изменение усредненного ПНР обеих конечностей здоровых животных через 60 мин после интрагастрального введения PEA, SEA, композиции PEA: SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг.

* $p < 0,05$ при сравнении со значениями до введения.

Fig. 1. Change in the average threshold of nociceptive reactions of healthy animals 60 min after intragastric administration of PEA, SEA, PEA: SEA (1:1) at a dose of 100 mg/kg.

* $p < 0.05$ to the values before administration.

мое снижение значений ПНР ипсилатеральной (поврежденной) конечности на 33,2% ($p = 0,028$) и ЛПНР – на 35,4% ($p = 0,028$) по сравнению с исходными данными. Изложенное выше свидетельствует о развитии механической и термической гипералгезии, характерной для данной экспериментальной модели.

Однократное интрагастральное применение исследуемых NAEs через 60 мин после введения вызывало достоверное увеличение значений ПНР в ипсилатеральной конечности у крыс с артритом: PEA – на 22,2% ($p = 0,028$), SEA – на 18,4% ($p = 0,028$), а при применении композиции PEA:SEA (1:1) – на 15,7% ($p = 0,028$) соответственно, по сравнению со значениями до введения (рис. 2, а/а).

После введения исследуемых субстанций были зарегистрированы достоверные изменения значений ЛПНР. Отмечали увеличение значений данного показателя после введения PEA на 19,1% ($p = 0,028$) и SEA на 25,41% ($p = 0,028$) по отношению к данным до применения. Интрагастральное однократное введение композиции PEA:SEA (1:1) сопровождалось более выраженным повышением значений ЛПНР – на 35,9% ($p = 0,007$; рис. 2, б/б).

Тем не менее, несмотря на то что после однократного введения исследуемых веществ были зарегистрированы антиноцицептивные эффекты, проявляющиеся в снижении гипералгезии при термическом и механическом воздействии, восстановления значений исследуемых показателей до исходных значений не происходило. Это, в свою очередь, может свидетельствовать о недостаточности однократного применения NAEs и композиций на их осно-

ве для купирования выраженного болевого синдрома при зимозан-индуцированном артрите.

В аналогичных экспериментах на следующей серии животных с экспериментальным артритом указанные субстанции вводили интрагастрально курсом с 8-х по 14-е сутки в дозе 100 мг/кг.

Курсовое внутрижелудочное либо интрагастральное введение исследуемых субстанций оказывало антиноцицептивное действие, которое выражалось в достоверном повышении значений ПНР ипсилатеральной конечности в ответ на механический стимул. Введенный PEA вызывал повышение значений исследуемого показателя на 54,8% ($p = 0,012$), SEA увеличивал значения ПНР на 35,2% ($p = 0,012$), тогда как композиция PEA:SEA (1:1) – на 33,8% ($p = 0,012$) по отношению к данным до введения (рис. 3, а/а).

Зарегистрировано статистически значимое увеличение значений ЛПНР после курсового интрагастрального введения исследуемых субстанций. После применения PEA отмечали повышение значений данного показателя на 28,8% ($p = 0,012$), курсовое интрагастральное введение SEA сопровождалось увеличением значений ЛПНР на 34,2% ($p = 0,012$), а композиция PEA:SEA (1:1) (100 мг/кг, $n = 6$) увеличивала значения данного показателя на 24,3% ($p = 0,012$) по сравнению с данными до введения (рис. 3, б/б).

Согласно приведенным выше данным, курсовое введение SEA либо композиции PEA:SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг животным с экспериментальным артритом

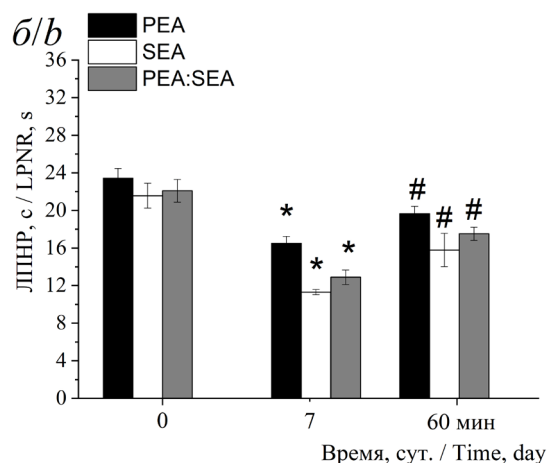
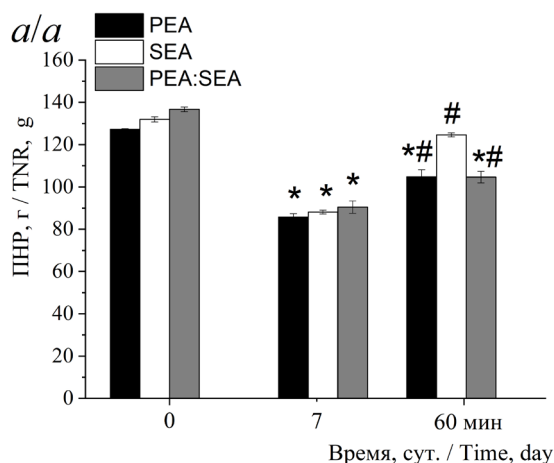


Рис. 2. Изменение ПНР ипсилатеральной конечности (а) и ЛПНР (б) у животных с экспериментальным артритом после однократного интрагастрального введения PEA, SEA, композиции PEA:SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг

* – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями. # – $p < 0,05$ при сравнении со значениями до введения N-ацилэтанолamines.

Fig. 2. Changes in the threshold of the nociceptive reaction of the ipsilateral limb (a) and the latent period of the nociceptive reaction (b) in animals with experimental arthritis after a single intragastric administration of PEA, SEA, PEA:SEA (1:1) at a dose of 100 mg/kg

* – $p < 0,05$ to the values before surgery. # – $p < 0.05$ to the values before the administration of N-acylethanolamines.

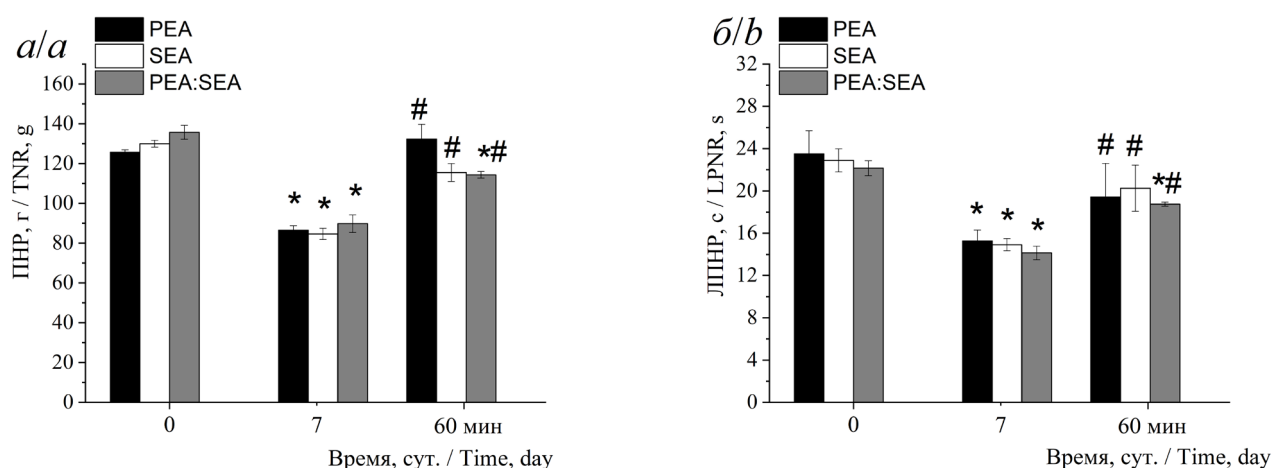


Рис. 3. Изменение ПНР ипсилатеральной конечности (а) и ЛПНР (б) у животных с экспериментальным артритом после курсового интрагастрального введения PEA, SEA, композиции PEA: SEA (1:1) в дозе 100 мг/кг

* – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями. # – $p < 0,05$ при сравнении со значениями до введения N-ацилэтанолamines.

Fig. 3. Changes in the threshold of the nociceptive reaction of the ipsilateral limb (a) and the latent period of the nociceptive reaction (b) in animals with experimental arthritis after a course intragastric administration of PEA, SEA, PEA: SEA (1:1) at a dose of 100 mg/kg

* – $p < 0,05$ to the values before surgery. # – $p < 0.05$ to the values before the administration of N-acyl ethanolamines.

ослабляло выраженность ноцицептивной гипералгезии на механический и термический стимулы, но восстановления значений ПНР ипсилатеральной конечности и ЛПНР до исходных значений не наблюдали.

При этом после интрагастрального курсового введения PEA в дозе 100 мг/кг животным с артритом регистрировали уровень ПНР травмированной конечности, сравнимый с уровнем ПНР группы здоровых крыс, что указывает на выраженную антиноцицептивную активность данного соединения.

Также зафиксировали статистически значимое увеличение значений ПНР ипсилатеральной конечности в группах с курсовым введением N-ацилэтанолamines относительно крыс с однократным введением исследуемых соединений. Так, после курсового введения PEA отмечали статистически значимое увеличение значений ПНР травмированной конечности на 32,6% ($p = 0,0022$), курсовое введение SEA приводило к схожему результату: отмечали увеличение значений изучаемого показателя на 16,8% ($p = 0,021$), а применение композиции PEA:SEA (1:1) сопровождалось увеличением значений ПНР ипсилатеральной конечности на 18,1% ($p = 0,022$) относительно групп животных с артритом и однократным введением N-ацилэтанолamines.

Обсуждение

Представленные результаты проведенной работы показывают эффективность использования NAEs в дозе 100 мг/кг для снижения гиперреактивности на меха-

нические и термические стимулы у животных с экспериментальным артритом.

В ходе анализа полученных данных показано, что однократное интрагастральное введение крысам с артритом NAEs (PEA, SEA, композиции PEA: SEA (1:1)) вызывало достоверное увеличение значений ПНР ипсилатеральной конечности и ЛПНР. Однако курсовое введение исследуемых субстанций приводило к более выраженным и устойчивым антиноцицептивным эффектам, которые отмечали при регистрации ПНР травмированной конечности и ЛПНР; также зафиксировано статистически значимое различие между группами с курсовым и однократным введением веществ при анализе ПНР ипсилатеральной конечности.

Выявленные закономерности позволяют предположить, что исследуемые соединения обладают антиноцицептивными свойствами, которые потенциально могут быть связаны с активацией рецепторов каналов переменного потенциала TRPV1 и ядерных рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPARs) [18].

Агонисты PPAR α могут косвенно влиять на воспалительный процесс в суставах за счет снижения экспрессии MMP1 (matrix metalloproteinase-1), 13-генов высвобождения Gag (group-specific antigen) и продукции NO (монооксида азота) [19].

Эффекты NAEs зависят от модуляции TRPA1 и TRPV1, а активация данных рецепторов связана с про- и противовоспалительными эффектами, а именно отме-

чается снижение уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина-6, интерлейкина-8 и MMP-3 (matrix metalloproteinase-3) в первичных синовиоцитах у крыс с артритом после введения AEA, PEA и олеоэтаноламида, что было связано с активацией TRPV1 и TRPA1 рецепторов [20, 21].

Заключение

На основании полученных данных установлено, что однократное интрагастральное введение PEA:SEA (1:1) здоровым животным сопровождалось статистически значимым повышением значений ПНР.

У крыс с зимозан-индуцированным артритом однократное введение PEA, SEA, PEA:SEA (1:1) приводило к снижению выраженности ноцицептивных реакций на

механический и термический стимулы, оказывая тем самым антиноцицептивные эффекты, которые были подтверждены при регистрации ПНР травмированной конечности и ЛПНР.

Курсовое введение исследуемых субстанций крысам с экспериментальным артритом приводило к более выраженному антиноцицептивному эффекту на механический стимул в сравнении с однократным введением PEA, SEA, композиции PEA: SEA (1:1).

Таким образом, полученные данные указывают на возможность реализации антиноцицептивного действия NAEs при экспериментальном зимозан-индуцированном артрите посредством активации рецепторов PPARs, TRPV1, TRPA1 и возможного вовлечения иных рецепторных систем.

Литература

(п.п. 1–16; 18–21 см. References)

17. Чайка А.В., Черетаев И.В., Хусаинов Д.Р. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышах. *Ученые записи*

ски Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2015; 1(67): 161–73.

References

1. Zhang M., Hu W., Cai Ch. et al. Advanced application of stimuli-responsive drug delivery system for inflammatory arthritis treatment. *Mater. Today Bio.* 2022; 14: 100223. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100223>
2. Wang Y., Zhao X., Wang J., Zhu X. Norisoboldine reduces arthritis severity by attenuating inflammation, oxidative stress, and extracellular matrix degradation in a rat model of rheumatoid arthritis. *J. Inflamm. Res.* 2024; 17: 8839–52. <https://doi.org/10.2147/JIR.S476824>
3. Boettger M.K., Weber K., Grossmann D. Spinal tumor necrosis factor alpha neutralization reduces peripheral inflammation and hyperalgesia and suppresses autonomic responses in experimental arthritis: a role for spinal tumor necrosis factor alpha during induction and maintenance of peripheral inflammation. *Arthritis & Rheumatism.* 2010; 62(5): 1308–18. <https://doi.org/10.1002/art.27380>
4. Symons R.A., Colella F., Collins Fr. L., Rafipay A.J. Targeting the IL-6 – Yap – Snail signalling axis in synovial fibroblasts ameliorates inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021; 81(2): 214–24. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220875>
5. Beazley-Long N., Hodge D., Ashby W.R., Bestall S.M. VEGFR2 promotes central endothelial activation and the spread of pain in inflammatory arthritis. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2018; 74: 49–67. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.012>
6. Lowin T., Apitz M., Anders S., Straub R.H. Anti-inflammatory effects of N-acyl ethanolamines in rheumatoid arthritis synovial cells are mediated by TRPV1 and TRPA1 in a COX-2 dependent manner. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 321. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0845-5>
7. Bonezzi F.T., Sasso O., Pontis S. et al. An Important Role for N-Acylethanolamine Acid Amidase in the Complete Freund's Adjuvant Rat Model of Arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2016; 356(3): 656–63. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230516>
8. Britti D., Crupi R., Impellizzeri D. et al. A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models. *BMC Vet. Res.* 2017; 13(1): 229. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1151-z>
9. Alsalem M., Haddad M., Aldossary S.A. et al. Role of cannabinoid receptor 1 and the peroxisome proliferator-activated receptor α in mediating anti-nociceptive effects of synthetic cannabinoids and a cannabinoid-like compound. *Inflammopharmacology.* 2019; 27(6): 1131–42. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00584-7>
10. Kuehl Jr F.A., Jacob T.A., Ganley O.H. et al. The identification of [N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. *Journal of the American Chemical Society.* 1957; 79(20): 5577–8. <https://doi.org/10.1021/ja01577a066>
11. Clayton P., Hill M., Bogoda N. et al. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(10): 5305. <https://doi.org/10.3390/ijms22105305>
12. Alhouayek M., Muccioli G.G. Harnessing the anti-inflammatory potential of palmitoylethanolamide. *Drug. Discov. Today.* 2014; 19(10): 1632–9. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.007>
13. Lopes C.R., D'oca C.D.R.M., Duarte R.C. et al. *Quim. Nova.* 2010; 33(6): 1335–41. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000600022>
14. Kuyinu E.L., Narayanan G., Nair L.S., Laurencin C.T. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J. Orthop. Surg. Res.* 2016; 11(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0346-5>

15. D'Souza W.N., Ng G.Y., Youngblood B.D. et al. A review of current animal models of osteoarthritis pain. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011; 12(10): 1596–1612. <https://doi.org/10.2174/138920111798357320>
16. Yam M.F., Loh Y.Ch., Oo C.W., Basir R. Overview of neurological mechanism of pain profile used for animal “pain-like” behavioral study with proposed analgesic pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(12): 4355. <https://doi.org/10.3390/ijms21124355>
17. Chajka A.V., Cheretaev I.V., Husainov D.R. *Uchenye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Ser. Biologiya, himiya.* 2015; 1(67): 161–73. (in Russian)
18. Clockaerts S., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., Feijt C. et al. Peroxisome proliferator activated receptor alpha activation decreases inflammatory and destructive responses in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2011; 19(7): 895–902. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.03.010>
19. Costa B., Comelli F., Bettoni I. et al. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB (1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain.* 2008; 139(3): 541–50. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.003>
20. Patel N.S., di Paola R., Mazzon E. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha contributes to the resolution of inflammation after renal ischemia/reperfusion injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 328(2): 635–43. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.146191>
21. Billeter A.T., Hellmann J.L., Bhatnagar A., Polk H.C. Transient receptor potential ion channels: powerful regulators of cell function. *Ann. Surg.* 2014; 259(2): 229–35. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a6359c>

Сведения об авторах:

Доронькина Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси

Жаворонок Ирина Петровна, канд. биол. наук, доцент, зав. Центром изучения боли Института физиологии НАН Беларуси
Михальчук Александр Леонидович, канд. хим. наук, вед. науч. сотр., исполняющий обязанности зав. лаб. химии липидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Счастливая Надежда Ивановна, канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотр. Центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси

Рудак Ангелина Александровна, аспирант, мл. науч. сотр. Центра изучения боли Института физиологии НАН Беларуси

© Коллектив авторов, 2026

УДК: 611.018.4:615.382:616.056.52]-092.9

Макарова М.В.¹, Цыган В.Н.², Ляшев Ю.Д.¹, Клевцов С.А.¹**Содержание ростовых факторов в плазме крови в процессе репаративного остеогенеза у крыс с метаболическим синдромом**¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж

Введение. Учитывая важную роль тромбоцитарного и сосудисто-эндотелиального факторов роста в регуляции сращения переломов, изучение динамики концентрации этих факторов в процессе репаративного остеогенеза представляет несомненный интерес для выяснения механизмов восстановления целостности кости у животных с метаболическим синдромом. **Цель работы** – определение концентрации тромбоцитарного фактора роста-В и сосудисто-эндотелиального фактора роста-А в плазме крови крыс с метаболическим синдромом в процессе репаративного остеогенеза.

Методика. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: 1) интактная; 2) контрольная – дефект нижней челюсти; 3) метаболический синдром; 4) опытная – метаболический синдром и дефект нижней челюсти. Метаболический синдром моделировали у крыс применением высокожировой и высокоуглеводной диеты и заменой питьевой воды 20% -ным раствором фруктозы в течение 12 недель *ad libitum*. Дефект нижней челюсти моделировали у крыс по методу Григорьяна А.С. и соавт., формируя перфорационное отверстие диаметром 3 мм. Животных контрольной и опытной групп выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 28 суток после операции по формированию дефекта нижней челюсти передозировкой наркоза. Определяли в плазме крови исследованных животных содержание сосудисто-эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено повышение содержания исследуемых ростовых факторов при развитии метаболического синдрома. При сравнении крыс с дефектом нижней челюсти и метаболическим синдромом (опытная группа) и с дефектом нижней челюсти, но без метаболического синдрома (контрольная группа), показано достоверно более высокое содержание тромбоцитарного фактора роста на всех сроках наблюдения у контрольных животных. На 14-21 сутки концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста значительно ниже у крыс опытной группы. На 28 день эксперимента содержание этого фактора роста в опытной группе значительно выше, чем у контрольных животных.

Заключение. Особенности динамики изучаемых ростовых факторов в процессе репаративного остеогенеза обусловлены нарушением активности клеток-продуцентов: эндотелиоцитов, тромбоцитов, макрофагов, остеобластов, остеокластов при развитии метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром; репаративный остеогенез; сосудисто-эндотелиальный фактор роста; тромбоцитарный фактор роста; крысы

Для цитирования: Макарова М.В., Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Клевцов С.А. Содержание ростовых факторов в плазме крови в процессе репаративного остеогенеза у крыс с метаболическим синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 56-63.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.56-63

Для корреспонденции: Макарова Марина Валерьевна, e-mail: marina-golovina@inbox.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Макарова М.В.; сбор и обработка материала – Макарова М.В., Клевцов С.А.; подготовка иллюстративного материала – Макарова М.В., Клевцов С.А.; статистическая обработка материала – Макарова М.В., Клевцов С.А.; написание текста – Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Макарова М.В., Клевцов С.А.; редактирование – Цыган В.Н., Ляшев Ю.Д., Макарова М.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.07.2025

Принята к печати 03.03.2026

Опубликована 30.06.2026

Makarova M.V.¹, Tsygan V.N.², Lyashev Yu.D.¹, Klevtsov S.A.¹

Content of growth factors in blood plasma in reparative osteogenesis in rats with metabolic syndrome

¹Kursk State Medical University, 3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russian Federation;

²Military Medical Academy, 6 litera G, Academician Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Introduction. Considering the important role of platelet-derived growth factor and vascular-endothelial growth factor in the regulation of fracture healing, studying the dynamics of the concentration of these growth factors during reparative osteogenesis is of undoubted interest for elucidating the mechanisms of bone integrity restoration in animals with metabolic syndrome.

The aim of the study was to determine the concentration of platelet-derived growth factor-B and vascular-endothelial growth factor-A in the blood plasma of rats with metabolic syndrome during reparative osteogenesis.

Methods. The experimental animals were divided into the following groups: 1) naïve; 2) control – lower jaw defect; 3) metabolic syndrome; 4) experimental – metabolic syndrome and lower jaw defect. Metabolic syndrome was simulated in rats by using a high-fat and high-carbohydrate diet and replacing drinking water with 20% fructose solution for 12 weeks ad libitum. The lower jaw defect was simulated in rats according to Grigoryan A.S. et al. method and a perforation hole with a diameter of 3 mm was formed. Animals of the control and experimental groups were sacrificed from the experiment on the 7th, 14th, 21st and 28th days after the surgery to form the lower jaw defect using an anesthesia overdose. The content of vascular endothelial and platelet growth factors in the blood plasma of the studied animals was determined using the enzyme immunoassay.

Results. It was established that the content of the studied growth factors increased during the metabolic syndrome development. A significantly higher content of platelet-derived growth factor was shown at all observation periods in control animals compared to rats with the lower jaw defect and metabolic syndrome (experimental group) and ones with a lower jaw defect without metabolic syndrome (control group). The concentration of vascular endothelial growth factor was significantly lower in rats of the experimental group on the 14th – 21st days. The content of this growth factor in the experimental group was significantly higher than in the control animals on the 28th day of the experiment.

Conclusion. The peculiarities of the studied growth factors dynamics in the reparative osteogenesis are conditioned by impaired activity of cells-producers: endothelial cells, platelets, macrophages, osteoblasts, osteoclasts, during the metabolic syndrome development.

Keywords: metabolic syndrome; reparative osteogenesis; vascular endothelial growth factor; platelet-derived growth factor; rats

For citation: Makarova M.V., Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Klevtsov S.A. Content of growth factors in blood plasma in reparative osteogenesis in rats with metabolic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2026; 70(2): 56-63. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.56-63

Author's contribution: concept and design of the study – Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Makarova M.V.; collection and processing of material – Makarova M.V., Klevtsov S.A.; statistical processing – Makarova M.V., Klevtsov S.A.; text writing – Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Makarova M.V., Klevtsov S.A.; editing – Tsygan V.N., Lyashev Yu.D.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – Tsygan V.N., Lyashev Yu.D., Makarova M.V., Klevtsov S.A.

For correspondence: Marina V. Makarova, e-mail: marina-golovina@inbox.ru

Information about the authors:

Makarova M.V., <http://orcid.org/0009-0005-5431-3760>

Tsygan V.N., <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

Lyashev Yu.D., <http://orcid.org/0000-0003-0536-923X>

Klevtsov S.A., <http://orcid.org/0009-0003-0632-2764>

Financing. The work had no sponsorship.

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

Received 22.07.2025

Accepted 03.03.2026

Published 30.06.2026

Введение

Метаболический синдром (МС) в настоящее время рассматривается как отдельная форма патологии, основными проявлениями которой являются инсулинорезистентность, гипергликемия, гипертензия, дислипидемия и абдоминальное ожирение [1, 2]. Развитие МС сопровождается нарушениями различных систем организма: сердечно-сосудистой, эндокринной, пищеварительной, репродуктивной [2, 3, 4, 5, 6]. Ранее нами были установлены особенности репаративного остеогенеза у крыс с экспериментальным МС, проявляющиеся замедлением формирования новообразованной костной ткани при моделировании дефекта нижней челюсти [7]. Однако механизмы выявленных нарушений требуют дальнейшего изучения.

Поиск эффективных методов коррекции и ускорения репаративного процесса в костной ткани является актуальной задачей [8]. Ростовые факторы и индукторы остеогенеза оказывают корректирующее влияние на все этапы восстановления целостности кости при повреждении [9], однако при обменных нарушениях их продукция изменяется. Показано повышение активности генов остеопонтина и остеопротегерина при экспериментальном сахарном диабете [10] и развитие резистентности к эритропоэтину, оказывающему стимулирующее влияние на остеогенез [11], у пациентов с МС на гемодиализе [12].

В настоящее время тромбоцитарный фактор роста (ТФР) и сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) рассматриваются как ключевые регуляторы не только ангиогенеза, но и репаративных процессов в костной ткани при переломах [13]. В частности, установлено формирование сигнального регуляторного пути ТФР-В/СЭФР/RUNX2/OSX, стимуляция которого ускоряет репаративный остеогенез при distractionном остеосинтезе [14].

В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии сочетания МС и перелома кости на содержание ТФР и СЭФР, что, учитывая важную роль этих ростовых факторов, представляет несомненный интерес.

Цель работы – определение концентрации ТФР-В и СЭФР-А в плазме крови крыс с метаболическим синдромом в процессе репаративного остеогенеза.

Методика

Эксперименты выполнены в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета на 81 крысе-самце линии Вистар массой 200 – 230 г из филиала «Столбовая»

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Исследование выполнено с соблюдением этических принципов обращения с лабораторными животными, регламентированных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (CETS N123 с поправками ETS N 170), ГОСТ 33647-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Термины и определения (с Поправкой)» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами (Переиздание)» [15, 16]. Проведение экспериментов одобрено Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК КГМУ № 4 от 15.12.2022).

Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: 1) интактная – без дефекта нижней челюсти и МС ($n = 6$); 2) контрольная – моделирование дефекта нижней челюсти ($n = 33$); 3) метаболический синдром – моделирование МС ($n = 5$); 4) опытная – моделирование МС и дефекта нижней челюсти ($n = 37$).

На 1-м этапе эксперимента (1-12 недели) моделировали МС животным 3-й и 4-й групп, которые получали высокожировую и высокоуглеводную диету (ВЖВУД), состоящую из смеси стандартного корма (65,75%) с добавлением животного жира (лярд 17%), фруктозы (17%), холестерина (0,25%) и заменой питьевой воды 20% раствором фруктозы (общая калорийность 4 400 ккал/кг, 54% энергии за счет жиров) в течение 12 недель *ad libitum* [17]. Крысы интактной и контрольной групп (1 и 2 группы) в течение 12 недель получали стандартный сухой гранулированный корм, соответствующий ГОСТу 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных» (производитель ООО «Трейдер», Курск), а также воду *ad libitum* на протяжении всего эксперимента. У животных, получавших ВЖВУД (3 и 4 группы), о развитии МС судили по изменениям массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов (ТАГ) в плазме крови натошак, которые измеряли стандартными наборами («Вектор-Бест», Россия) «Глюкоза GOD» (кат. № В-8056) и «Триглицериды» (кат. № В-8322) на биохимическом автоматическом анализаторе ВА-400 (BBioSystems, Испания), и сравнивали с крысами 1 и 2 групп.

На 2-м этапе эксперимента (13-16 недели) моделировали дефект нижней челюсти у 37 крыс опытной группы (после 12 недель применения ВЖВУД) и у 33 животных

контрольной группы по методу Григорьяна А.С. и соавт. [18]. Под хлоралгидратным наркозом (доза 400 мг/кг) крысам формировали перфорационное отверстие диаметром 3 мм (с охлаждением физиологическим раствором) портативной бормашиной в теле нижней челюсти справа в области моляров. Для профилактики осложнений крысам 2-й и 4-й групп вводили внутримышечно цефтриаксон в дозе 100 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 2 дней. Оперированные крысы 4-й группы получали ВЖВУД до момента выведения из эксперимента. 3 крысы из опытной группы и 1 животное из контрольной группы погибли после операции. Животных 2-й и 4-й групп с дефектом нижней челюсти выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 28-е сутки после операции передозировкой хлоралгидратного наркоза (по 8 особей из каждой группы). Двух крыс 4-й группы (опытной) с интерпозицией мышечной ткани в области дефекта нижней челюсти исключили из эксперимента. Животных 1-й и 3-й группы выводили из эксперимента передозировкой хлоралгидратного наркоза на 85-е сутки (12 недель + 1 сутки) после начала эксперимента.

У животных всех групп забирали 2 мл крови, в которую добавляли 10 МЕ гепарина и центрифугировали на центрифуге SL-16R (Thermo Fisher Scientific, Германия) в течение 15 минут при 3000 об/мин при комнатной температуре (ГОСТ Р 53079.4-2008). В полученной плазме крови определяли содержание ТФР-В (каталожный номер SEC921Ra) и СЭФР-А (каталожный номер SEA143Ra) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы Cloud-Clone Corp. (КНР) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyupex Technologies, США) согласно прилагаемой инструкции.

При статистической обработке результатов нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка, гомогенность дисперсий – по критерию Левена. Материал представлен как медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия показателей считали значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica версии 13.

Результаты

Установлено повышение массы тела, концентрации глюкозы и ТГ в плазме крови крыс, получавших ВЖВУД, по сравнению с животными, которых кормили комбинированным кормом ($p < 0,05$), что подтверждает развитие МС у крыс 3 и 4 групп (табл. 1).

Моделирование МС крысам сопровождалось повышением содержания ТФР-В на 63,0% ($p = 0,0081$) и СЭФР на 12,7% ($p = 0,0106$) (табл. 2).

У крыс контрольной группы на 7-е сутки эксперимента установлено значительное увеличение концентрации ТФР-В в 18,7 раза ($p = 0,0024$), а СЭФР – на 90,5% ($p = 0,0024$) в плазме крови по сравнению с интактными животными. На 14-е сутки после операции на нижней челюсти содержание ТФР-В и СЭФР-А снижается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, но остаётся в 4,8 раза и на 61,9% соответственно выше, чем у интактных животных ($p = 0,0024$). На 21-е и 28-е сутки эксперимента концентрация ТФР-В одинаковая и выше в 7,6 раз ($p = 0,0024$) по сравнению с интактными животными. Содержание СЭФР-А значительно повышается на 21-е сутки эксперимента и в 20,3 раза выше по сравнению с интактной группой ($p = 0,0024$). На 28-е сутки после операции на нижней челюсти концентрация СЭФР-А в 6,0 раз выше ($p = 0,0024$) по сравнению с интактными животными.

У крыс опытной группы отмечается аналогичная динамика изменения концентрации ТФР-В на 7-21-е сутки эксперимента: на 7-й день его содержание увеличивается в 6,0 раз по сравнению с группой МС ($p = 0,0043$), на 14-е сутки снижается, но остаётся на 50,0% выше ($p = 0,0043$), чем в группе МС. На 21-й день отмечается повышение концентрации ТФР-В по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, и она на 93,2% выше, чем в группе МС ($p = 0,0043$). В отличие от контрольной группы, у крыс опытной группы показано значительное увеличение концентрации ТФР-В на 28-е сутки эксперимента, при этом она в 3,4 раза выше аналогичного показателя у крыс группы МС ($p = 0,0043$).

На 7-й день после операции на нижней челюсти отмечается повышение содержания СЭФР-А в плазме крови на 57,7% по сравнению с группой МС ($p = 0,0043$). Как и в контрольной группе, концентрация СЭФР-А снижается на 14-е сутки наблюдения, но остаётся на 18,3% выше, чем в группе МС ($p = 0,0104$). В отличие от контрольной группы, у крыс опытной группы пик повышения концентрации СЭФР отмечается на 28-е сутки (в 9,0 раз) ($p = 0,0043$), на 21-е сутки показатель выше в 2,3 раза по сравнению с группой МС ($p = 0,0043$).

При сравнении контрольной и опытной групп показано достоверно более высокое содержание ТФР-В на всех сроках наблюдения (на 26,8-241,2%) у контрольных животных ($p = 0,0009-0,0028$). Не установлено значимых различий содержания СЭФР-А у крыс контрольной и опытной групп на 7-е сутки после операции на нижней челюсти ($p > 0,05$). На 14-21-е сутки концентрация этого ростового фактора значимо выше у крыс контрольной

Таблица 1 / Table 1

Динамика массы тела, концентрации глюкозы и триацилглицеридов в плазме крови крыс с метаболическим синдромом и без него, (Me [Q1; Q3])
Dynamics of body mass, glucose and triacylglycerides concentration in the plasma of rats with metabolic syndrome and without it, (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Масса тела, г Body mass, g		Концентрация глюкозы, ммоль/л Glucose concentration, mmol/l		Концентрация триацилглицеридов, ммоль/л, Triacylglycerides concentration, mmol/l	
	в начале опыта, at the beginning of the experiment	в конце опы- та (через 12 не- дель), at the end of the experiment (12 weeks after)	в начале опыта, at the beginning of the experiment	в конце опы- та (через 12 не- дель), at the end of the experiment (12 weeks after)	в начале опыта, at the beginning of the experiment	в конце опы- та (через 12 не- дель), at the end of the experiment (12 weeks after)
Интактная и контрольная группы Naïve and control groups, n = 39	220,0 [210,0; 225,0]	415,0 [390,0; 430,0]	3,8 [3,6; 3,9]	3,8 [3,7; 3,9]	1,7 [1,6; 1,8]	1,8 [1,7; 1,9]
Группы метаболический синдром и опытная Metabolic syndrome and experimental groups, n = 42	215,0 [210,0; 220,0]	482,5 [460,0; 510,0]*, p = 0,0001	3,8 [3,7; 3,9]	5,8 [5,6; 5,9]*, p = 0,0001	1,8 [1,7; 1,8]	3,8 [3,7; 3,9]*, p = 0,0001

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с интактной и контрольной группами.

Note. * – $p < 0.05$ compared to naïve and control groups.

группы (на 21,4-800,0%, $p = 0,0009$). На 28-й день эксперимента содержание СЭФР-А в опытной группе значительно увеличивается и становится выше, чем у контрольных животных, на 68,4% ($p = 0,0039$).

Обсуждение

В исследовании установлено, что формирование МС сопровождается повышением концентрации ТФР-В и СЭФР-А в плазме крови. При МС отмечается развитие метавоспаления – хронического слабовыраженного воспаления жировой ткани, проявляющегося повышением содержания провоспалительных интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО в плазме крови как пациентов, так и крыс с экспериментальным МС [19, 20, 21]. Установлено повышение содержания тромбоцитов у экспериментальных животных с МС [22]. Указанные ИЛ оказывают стимулирующее действие на тромбоциты и эндотелиоциты, выделяющие избыток ТФР и СЭФР. Показано, что СЭФР может секретироваться жировой, преимуще-

ственно абдоминальной [23] тканью, что также объясняет повышение концентрации СЭФР при МС.

Через 7 суток после моделирования МС в обеих группах: контрольной и опытной, установлено повышение концентрации ТФР-В и СЭФР-А, что связано, по-видимому, с развитием воспаления в области дефекта нижней челюсти. Установлены различия в динамике ТФР-В и СЭФР-А в плазме крови сравниваемых групп: второе повышение содержания ТФР-В и СЭФР-А отмечается на 21-е сутки эксперимента в контрольной группе, а у животных опытной группы – на 28-й день. Известно, что СЭФР секретируется различными клетками, в том числе остеобластами [24], а преостеокласты, остеобласты и остеокласты продуцируют ТФР-В [13, 25]. Как показано нами ранее, количество остеобластов в контрольной группе значительно увеличивается на 14 – 21-е сутки, а в опытной повышение содержания этой клеточной популяции установлено в более поздние сроки, а именно на 28 суток эксперимента [7].

Таблица 2 / Table 2

Результаты определения концентрации тромбоцитарного фактора роста-В, сосудисто-эндотелиального фактора роста-А в плазме крови крыс интактной группы, группы метаболический синдром, контрольной группы (операция на нижней челюсти) и опытной группы (метаболический синдром+операция на нижней челюсти), (Ме [Q1; Q3])

Results of the measuring of platelet-derived growth factor and vascular-endothelial growth factor concentrations in the plasma of rats of naïve group, metabolic syndrome group, control group (surgery on the lower jaw) and experimental group (metabolic syndrome+surgery on the lower jaw), (Me [Q1; Q3])

Группа Group	Срок эксперимента Experiment period	Концентрация тромбоцитарного фактора роста-В в плазме крови (пг/мл), Platelet-derived growth factor-B concentration in blood plasma (pg/ml)	Концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста-А в плазме крови (пг/мл), Vascular-endothelial growth factor-A concentration in blood plasma (pg/ml)
Интактная Naïve (n = 6)		27,0 [21,0; 31,0]	6,3 [4,9; 6,8]
Группа метаболический синдром Metabolic syndrome group (n = 5)		44,0 [42,0; 44,0] ^x , p = 0,0081	7,1 [7,0; 7,2] ^x , p = 0,0106
Контрольная группа Control group (n = 33)	7 суток 7 days	506,0 [366,0; 850,0] ^x , p = 0,0024	12,0 [11,3; 12,3] ^x , p = 0,0024
	14 суток 14 days	129,0 [125,0; 135,0] ^x , p = 0,0024	10,2 [10,0; 10,9] ^x , p = 0,0024
	21 сутки 21 days	205,0 [196,0; 211,0] ^x , p = 0,0024	128,0 [107,0; 164,5] ^x , p = 0,0024
	28 суток 28 days	205,5 [195,0; 209,0] ^x , p = 0,0024	38,0 [31,0; 41,1] ^x , p = 0,0024
Опытная группа Experimental group (n = 37)	7 суток 7 days	265,5 [245,5; 303,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0009	11,2 [10,6; 11,7] ^y , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0587
	14 суток 14 days	66,0 [62,5; 67,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0009	8,4 [8,1; 8,8] ^{y*} , ^y p = 0,0104, [*] p = 0,0009
	21 сутки 21 days	85,0 [81,5; 94,0] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0009	16,0 [14,5; 21,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0009
	28 суток 28 days	150,5 [149,0; 173,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0028	64,0 [47,0; 77,5] ^{y*} , ^y p = 0,0043, [*] p = 0,0039

Примечание. ^x – p < 0,05 по сравнению с интактной группой; ^y – p < 0,05 по сравнению с группой метаболический синдром; ^{*} – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

Note. ^x – p < 0.05 compared to naïve group; ^y – p < 0.05 compared to group metabolic syndrome; ^{*} – p < 0.05 compared to control group.

На протяжении всего эксперимента отмечается более низкое содержание ТФР-В у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными. Концентрация СЭФР-А ниже у крыс опытной группы на 14 – 21-е сутки, но значительно выше на 28, чем у контрольных животных. По нашему мнению, это объясняется истощением депо и нарушением синтеза изучаемых ростовых факторов в клетках-продуцентах под влиянием МС и развивающегося при нем метавос-

паления. Более высокая концентрация СЭФР-А на 28-е сутки у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными связана, прежде всего, с низким содержанием этого ростового фактора в контрольной группе.

Ключевая роль ТФР и СЭФР при репаративном остеогенезе не вызывает сомнений. Показано, что ТФР является митогеном и стимулирует образование остеобластов, а также васкуляризацию формирующейся костной ткани,

а СЭФР, помимо активирующего влияния на ангиогенез, оказывает регулирующее действие на остеобласты через усиление продукции эндотелиальными клетками костных морфогенетических белков [26]. Установлен стимулирующий эффект активации специфических рецепторов к ТФР на сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК): MEK1/2-ERK1/2 и Akt, регулирующих процессы транскрипции генов, метаболизма, пролиферации и подвижности остеопрогениторных клеток [27]. Помимо указанных эффектов ТФР и СЭФР в репаративном остеогенезе, они также влияют на течение воспаления и миграцию разнообразных клеток в зону повреждения кости [26]. Учитывая стимулирующую роль исследуемых ростовых факторов на репаративный остеогенез, установленные особенности динамики их концентрации объясняют замедление восстановления дефекта нижней челюсти у животных с МС.

Заключение

ТФР и СЭФР являются активными участниками репаративного остеогенеза, реализуя свой корригирующий эффект через различные механизмы. МС сопровождается развитием хронического слабовыраженного воспаления, что приводит к повышению в плазме крови содержания ТФР-В и СЭФР-А. У крыс с МС наблюдается иная динамика концентрации ТФР-В и СЭФР-А по сравнению с контрольными животными в процессе восстановления дефекта нижней челюсти: повышение содержания исследуемых ростовых факторов наблюдается на 28-е сутки, а у контрольных ранее – на 21-е сутки. Указанные изменения концентрации ТФР и СЭФР могут быть одним из механизмов, объясняющих замедление репаративного остеогенеза при дефекте нижней челюсти у крыс с МС.

Литература

(п.п. 1–5; 9–14; 17; 20–21; 23–27 см. References)

6. Митюкова Т.А., Кузнецова Т.Е., Басалай А.А. и др. Морфологические и функциональные характеристики щитовидной железы при диет-индуцированном ожирении и его коррекции у крыс-самцов линии Вистар. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(4): 47–55. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2023.04.47-55>
7. Макарова М.В., Ляшев Ю.Д., Солин А.В. и др. Особенности репаративного остеогенеза при дефектах нижней челюсти крыс с экспериментальным метаболическим синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2025; 179(6): 762–7. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-179-6-762-767>
8. Музыкин М.И., Иорданишвили А.К., Цыган В.Н., Гурская О.Е. Патфизиологические основы костной регенерации и развития атрофии после удаления зубов. *Российский вестник дентальной имплантологии*. 2022; (3–4): 27–39.
15. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2019; 27(1): 80–92. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>
16. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2019; 27(2): 245–57. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927245-257>
18. Григорьян А.С., Орлов А.А., Сабурин И.Н. и др. Динамика остеогенетического процесса, вызванного инокуляцией аутологичных стромальных клеток, выделенных из жировой ткани крысы (экспериментально-морфологическое исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(2): 4–11.
19. Воронкова О.В., Бирулина Ю.Г., Иванов В.В. и др. Особенности цитограммы и цитокинового профиля жидкости бронхоальвеолярного лаважа при экспериментальном метаболическом синдроме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21(4): 29–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-29-36>
22. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е. и др. Влияние высокожировой и высокоуглеводной диеты на клетки крови крыс. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20(3): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-6-12>

References

1. Madan K., Paliwal S., Sharma S. et al. Metabolic Syndrome: The Constellation of Co-morbidities, A Global Threat. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders – Drug Targets*. 2023; 23(12): 1491–504. <https://doi.org/10.2174/1871530323666230309144825>
2. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Science*. 2022; 23(2): 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
3. Modica R., Liccardi A., Minotta R. et al. Parathyroid diseases and metabolic syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2023; 46(6): 1065–77. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02018-2>
4. Silveira Rossi J.L., Barbalho S.M., Reverete de Araujo R. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes and Metabolism Research Review*. 2022; 38(3): e3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
5. Charitos I.A., Aliani M., Tondo P. et al. Biomolecular Actions by Intestinal Endotoxemia in Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Science*. 2024; 25(5): 2841. <https://doi.org/10.3390/ijms25052841>
6. Mityukova T.A., Kuznetsova T.E., Basalai A.A. et al. Morphological and functional characteristics of the thyroid gland in diet-induced obesity and its correction in male Wistar rats. *Patologicheskaya*

- Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy)*. 2023; 67(4): 47–55. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2023.04.47-55> (in Russian).
7. Makarova M.V., Lyashev Yu.D., Solin A.V. et al. Peculiarities of the regeneration of lower jaw in rats with metabolic syndrome. *Bulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny (Bulletin of Experimental Biology and Medicine)*. 2025; 179(6): 762–7 <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-179-6-762-767> (In Russian).
 8. Muzykin M.I., Iordanishvili A.K., Tsygan V.N., Gurskaya O.E. Pathophysiological basis of bone regeneration and development of atrophy after teeth extraction. *Rossiyskiy vestnik dental'noi implantologii*. 2022; (3–4): 27–39. (in Russian).
 9. Takematsu E., Murphy M., Hou S. et al. Optimizing Delivery of Therapeutic Growth Factors for Bone and Cartilage Regeneration. *Gels*. 2023; 9(5): 377. <https://doi.org/10.3390/gels9050377>
 10. Janbozorgi M., Hosseinzadeh M., Taheri A., Ghafaripur S. Impact of Aerobic Exercise on Expression of OPN and OPG Genes and Bmal1 Protein in the Bone Tissue of Diabetic Rats During Two Phases of Light and Dark Circadian Rhythm. *Research Results in Biomedicine*. 2024; 10(4): 520–31. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-3>
 11. Nadezhkina N.A., Gudyrev O.S., Nadezhdin S.V. et al. Epoetin-alfa-induced osteogenesis in the bone organoid model. *Research Results in Pharmacology*. 2024; 10(4): 29–41. <https://doi.org/10.18413/rpharmacology.10.517>
 12. Kotb E., El Mancy I.M., Mohamed I.G.R. et al. Relation between erythropoietin resistance and metabolic syndrome in hemodialysis patients: A multicentric propensity score matched analysis. *Journal of Investigative Medicine*. 2023; 71(7): 753–9. <https://doi.org/10.1177/10815589231171405>
 13. Li D., Zhao D., Zeng Z. et al. Ternary regulation mechanism of *Rhizoma drynariae* total flavonoids on induced membrane formation and bone remodeling in Masquelet technique. *PLoS One*. 2022; 17(12): e0278688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278688>
 14. Shen Z., Dong W., Chen Z. et al. Total flavonoids of *Rhizoma Drynariae* enhances CD31^{hi}Emcn^{hi} vessel formation and subsequent bone regeneration in rat models of distraction osteogenesis by activating PDGF-BB/VEGF/RUNX2/OSX signaling axis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2022; 50(3): 112. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5167>
 15. Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. Part I. *Rossiyskiy medico-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. 2019; 27(1): 80–92. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92> (in Russian).
 16. Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research of the conduct. Part II. *Rossiyskiy medico-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. 2019; 27(2): 245–57. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257> (in Russian).
 17. Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H. et al. The effects of a modified high-carbohydrate high-fat diet on metabolic syndrome parameters in male rats. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2018; 126(4): 205–12. <https://doi.org/10.1055/s-0043-119352>
 18. Grigoryan A.S., Orlov A.A., Saburina I.N. et al. Dynamics of osteogenesis associated with inoculation of autologous stromal cells from rat adipose tissue (experimental-morphological study). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy)*. 2015; 59(2): 4–11. (in Russian)
 19. Voronkova O.V., Birulina J.G., Ivanov V.V. et al. Features of the cytogram and cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid in experimental metabolic syndrome. *Bulleten' Sibirskoi Meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine)*. 2022; 21(4): 29–36. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-4-29-36> (in Russian).
 20. Rossi J.L.S., Barbalho S.M., de Araujo R.R. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes and Metabolism Research Review*. 2022; 38(3): e3502. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3502>
 21. Gong Y.M., Wang X., Liu S. et al. Simvastatin inhibits prostatic hyperplasia in rats with metabolic syndrome. *International Urology and Nephrology*. 2022; 54(9): 2125–31. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03227-z>
 22. Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E. et al. Effects of a high-fat, high-carbohydrate diet on blood cells of rats. *Bulleten' Sibirskoi Meditsiny (Bulletin of Siberian Medicine)*. 2021; 20(3): 6–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-6-12> (in Russian).
 23. Mazidi M., Rezaie P., Kengne A.P. et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2017; 11(Suppl.1): S61–4. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.004>
 24. Rui Z., Lim X., Fan J. et al. GIT1Y321 phosphorylation is required for ERK1/2- and PDGF-dependent VEGF secretion from osteoblasts to promote angiogenesis and bone healing. *International Journal of Molecular Medicine*. 2012; 30(4): 819–25. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1058>
 25. Santhanam L., Liu G., Jandu S. et al. Skeleton-secreted PDGF-BB mediates arterial stiffening. *Journal of Clinical Investigation*. 2021; 131(20): e147116. <https://doi.org/10.1172/JCI147116>
 26. Hankenson K.D., Gagne K., Shaughnessy M. Extracellular Signaling Molecules to Promote Fracture Healing and Bone Regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015; 94: 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.008>
 27. Liu M., Alharbi M., Graves D., Yang S. IFT80 Is Required for Fracture Healing Through Controlling the Regulation of TGF- β Signaling in Chondrocyte Differentiation and Function. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020; 35(3): 571–82. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3902>

Сведения об авторах:

Макарова Марина Валерьевна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: marina-golovina@inbox.ru

Цыган Василий Николаевич, доктор мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: vp-t@mail.ru

Ляшев Юрий Дмитриевич, доктор мед. наук, проф. кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ulyashev@yandex.ru

Клевцов Святослав Анатольевич, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: klevtsov_10@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092, 577.218

Бокарева А.А.¹, Бурдённый А.М.^{2,3}, Лукина С.С.², Филиппова Е.А.², Логинов В.И.², Брага Э.А.²

Роль полиморфных маркеров генов днРНК *GAS5*, *MEG3* и *SNHG16* в регуляции их экспрессии при раке молочной железы

¹ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

³ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, 119334, Москва, Россия, ул. Косыгина, д. 4

Актуальность. Недавние исследования показали роль ассоциаций полиморфных маркеров в регуляции экспрессии некоторых генов днРНК и их связь с прогрессией РМЖ. Данная работа направлена на анализ роли ассоциации полиморфных маркеров в изменении экспрессии генов днРНК *GAS5*, *MEG3* и *SNHG16* при РМЖ.

Методика. В исследование включены парные образцы (опухоль/гистологически нормальная ткань) резекционного материала от пациенток с РМЖ, а также образцы ткани молочной железы от умерших женщин без онкопатологии в анамнезе. Проведено генотипирование группы полиморфных маркеров генов днРНК: *SNHG16* rs8038 (G > A), *GAS5* rs145204276 (ins/del CAAGG), *GAS5* rs55829688 (T > C), *MEG3* rs10132552 (T > C) и *MEG3* rs7158663 (A > G). Уровни экспрессии генов днРНК *SNHG16*, *GAS5* и *MEG3* определяли методом количественной ПЦР, значимость их изменений оценивали с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты. Показано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня экспрессии генов днРНК *GAS5* и *MEG3* в опухолевой ткани по сравнению с прилегающей гистологически нормальной тканью молочной железы тех же пациенток. У лиц с генотипами ins/del и del/del полиморфного маркера rs145204276 наблюдали повышение уровня экспрессии гена *GAS5* независимо от типа ткани, что может считатьсяотягчающим фактором прогрессии опухоли, но в то же время благоприятным при терапии. Уровни экспрессии *MEG3* при наличии аллеля А были значительно ниже в разных группах женщин. Показан статистически значимый ($p \leq 0,05$) низкий уровень экспрессии гена днРНК *MEG3* у лиц с генотипом rs7158663 AA в опухолевой ткани у пациенток с РМЖ.

Заключение. Уровни экспрессии и изменения в полиморфных локусах генов *MEG3* и *GAS5* связаны с развитием РМЖ и могут рассматриваться как новые неинвазивные маркеры РМЖ, хотя необходимы дальнейшие исследования на большей выборке образцов.

Ключевые слова: днРНК; полиморфизм гена; полиморфный маркер; рак молочной железы; генетическая изменчивость

Для цитирования: Бокарева А.А., Бурдённый А.М., Лукина С.С., Филиппова Е.А., Логинов В.И., Брага Э.А. Полиморфные маркеры генов днРНК *GAS5*, *MEG3* и *SNHG16*, влияющие на уровень их экспрессии при раке молочной железы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 64-74.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.64-74

Участие авторов: проведение исследования уровней экспрессии генов – Лукина С.С.; генотипический анализ – Бокарева А.А.; статистическая обработка результатов, подготовка иллюстративного материала – Бурдённый А.М., Бокарева А.А., Филиппова Е.А.; концепция и дизайн исследования, написание статьи, общее руководство исследованием – Бурдённый А.М., Логинов В.И., Брага Э.А.; редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Бурдённый Алексей Михайлович, e-mail: burdennyy@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № FGFR-2025-0010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина за сбор и клинко-гистологическую характеристику образцов рака молочной железы.

Поступила 23.03.2026

Принята к печати 05.06.2026

Опубликована 30.06.2026

Bokareva A.A.¹, Burdenny A.M.^{2,3}, Lukina S.S.², Filippova E.A.², Loginov V.I.², Braga E.A.²

Polymorphic markers of lncRNA genes *GAS5*, *MEG3*, and *SNHG16* affecting their expression levels in breast cancer

¹ Lomonosov Moscow State University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 119991, Moscow, GSP-1, Leninskie Gory, 1, bld. 12, Faculty of Biology

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, 125315, Moscow, Russia, Baltiyskaya St., 8

³ Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, 119334, Moscow, Russia, Kosygina St., 4

Background. Recent studies have demonstrated the role of polymorphic marker associations in regulating the expression of certain lncRNA genes and their link to breast cancer progression. This study aims to analyze the role of polymorphic marker associations in altering the expression of lncRNA genes *GAS5*, *MEG3*, and *SNHG16* in breast cancer.

Methods. The study included paired samples (tumor and histologically normal tissue) of surgical resection material from female patients with breast cancer, as well as breast tissue samples from deceased women with no history of oncopathology. Genotyping was performed for a group of polymorphic markers of lncRNA genes: *SNHG16* rs8038 (G > A), *GAS5* rs145204276 (ins/del CAAGG), *GAS5* rs55829688 (T > C), *MEG3* rs10132552 (T > C), and *MEG3* rs7158663 (A > G). Expression levels of the lncRNA genes *SNHG16*, *GAS5*, and *MEG3* were determined by quantitative PCR (qPCR); the significance of their changes was evaluated using the Mann-Whitney U test.

Results. A statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the expression levels of lncRNA genes *GAS5* and *MEG3* was demonstrated in tumor tissue compared to the adjacent histologically normal breast tissue of the same patients. In individuals with the ins/del and del/del genotypes of the polymorphic marker rs145204276, an increase in *GAS5* expression was observed regardless of the tissue type, which may be considered an aggravating factor for tumor progression, yet a favorable one during therapy. Expression levels of *MEG3* in the presence of the A allele were significantly lower across different groups of women. A statistically significant ($p \leq 0.05$) low expression level of the lncRNA gene *MEG3* was demonstrated in individuals with the rs7158663 AA genotype in the tumor tissue of breast cancer patients.

Conclusion. Expression levels and alterations in the polymorphic loci of *MEG3* and *GAS5* genes are associated with breast cancer development and can be considered potential novel non-invasive breast cancer markers, although further studies on a larger sample size are required.

Keywords: lncRNA; gene polymorphism; polymorphic marker; breast cancer; genetic variability

For citation. Bokareva A.A., Burdenny A.M., Lukina S.S., Filippova E.A., Loginov V.I. Braga E.A. Polymorphic markers of lncRNA genes *GAS5*, *MEG3*, and *SNHG16* affecting their expression levels in breast cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 64-74. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.64-74

Author's contributions: Gene expression analysis – Lukina S.S.; Genotyping analysis – Bokareva A.A.; Statistical analysis and preparation of illustrative material – Burdenny A.M., Bokareva A.A., Filippova E.A.; Study concept and design, manuscript writing and editing, overall supervision – Burdenny A.M., Loginov V.I., Braga E.A. Approval of the final version of the manuscript and responsibility for the integrity of all parts of the work – all authors.

For correspondence. Alexey M. Burdenny, e-mail: burdenny@gmail.com

Information about the authors:

Bokareva A.A., <https://orcid.org/0009-0007-7343-7747>

Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Lukina S.S., <https://orcid.org/0000-0001-6246-2444>

Filippova E.A., <https://orcid.org/0000-0001-7172-0433>

Loginov V.I., <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Braga E.A., <https://orcid.org/0000-0001-5188-4094>

Funding. This work was supported by the state assignment No. FGUF-2025-0010.

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

Acknowledgements. The authors thank the staff of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology for sample collection and clinicopathological characterization of breast cancer specimens.

Received 23.03.2026

Accepted 05.06.2026

Published 30.06.2026

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) считается одним из наиболее распространенных видов рака в мире. В 2022 году, согласно статистике GLOBOCAN, во всем мире было зарегистрировано 2,30 миллиона (2,28–2,30) новых случаев РМЖ среди женщин. В том же году от этого заболевания умерло около 0,67 миллиона женщин, что составило 15,4% от всех смертей от рака и сделало РМЖ первой по распространенности причиной смерти от онкологических заболеваний [1]. К 2050 году ожидается, что число женщин, у которых диагностирован РМЖ, возрастет до 3,2 миллиона, а число умерших превысит 1 млн человек [2]. Причем данная проблема будет более остро ощущаться в странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к ранней диагностике, лечению и уходу остается ограниченным.

Этиология РМЖ гетерогенна, и на её возникновение и прогноз влияют многочисленные генетические и эпигенетические вариации, а также множество факторов окружающей среды. Точные механизмы, способствующие возникновению РМЖ, до сих пор неясны [3, 4]. Многочисленные исследования пытались выявить молекулярные факторы, лежащие в основе или предрасполагающие к РМЖ, с целью поиска новых терапевтических подходов [5]. На сегодняшний день обнаружен ряд генов предрасположенности к РМЖ [6, 7]. Очевидно, что полиморфные вариации генов/однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) присутствуют не только в белок-кодирующих генах, но и в генах регуляторных некодирующих РНК и могут определять риск развития и прогрессии РМЖ у женщин. Так, например, пациентки с более низким риском развития РМЖ имели аллель G в составе полиморфного маркера rs619586 в гене днРНК *MALAT1*. И это структурное изменение, видимо, влияет на снижение уровня экспрессии днРНК *MALAT1* и более низкий риск развития заболевания [8].

Длинные некодирующие РНК – это молекулы РНК (> 200 нуклеотидов в длину), которые обычно не обладают способностью кодировать белки [9]. Недавние исследования показали, что днРНК участвуют в регуляции своих генов-мишеней на транскрипционном, посттранскрипционном и эпигенетическом уровнях [9]. Они участвуют в различных биологических процессах, протекающих в клетке, таких как апоптоз, клеточный цикл, дифференцировка, миграция и пролиферация клеток. Это подтверждает гипотезу о том, что нарушение регуляции днРНК может быть связано с заболеваниями человека, в том числе и РМЖ. Кроме того, исследования показали, что некоторые днРНК могут функционировать как

онкогены или супрессоры опухолей [10, 11]. Так, имеющиеся данные показали, что днРНК *GAS5* (*growth arrest-specific 5*) была подавлена при РМЖ, и это подавление было связано не только с пролиферацией и апоптозом клеток, но и с клиническими особенностями РМЖ, такими как клиническая стадия и метастазы в лимфатических узлах [12]. Другая днРНК *MEG3* (*maternally expressed gene 3*) обычно экспрессируется в нормальных тканях молочной железы [13]. При этом в тканях и клеточных линиях РМЖ было выявлено подавление уровня экспрессии гена днРНК *MEG3*. Более того, значительное снижение уровня экспрессии гена *MEG3* было связано с развитием метастазов в лимфатических узлах, тяжелыми клиническими стадиями и более агрессивными молекулярными подтипами. Кроме того, низкий уровень экспрессии гена *MEG3* предсказывает более короткую общую выживаемость и выживаемость без рецидивов при раке молочной железы. Наконец, повышенная экспрессия гена *MEG3* подавляет рост опухоли, ангиогенез и индуцирует апоптоз в клетках РМЖ как *in vivo*, так и *in vitro* [13]. Для гена днРНК *SNHG16* показан повышенный уровень экспрессии в опухолевых тканях, в том числе и при РМЖ, и участие в инвазии и метастазировании опухолей [14, 15].

В настоящее время под термином «генетический полиморфизм» понимают переменные участки генома, закреплённые в популяции и встречающиеся с частотой более 1%, что приводит к возникновению двух альтернативных аллелей одного и того же гена. В особенности это характерно для однонуклеотидных полиморфных маркеров (SNP) [16]. Наиболее известным полиморфным маркером гена *GAS5* является rs145204276, который содержит переменный участок со вставкой/удалением вставки (ins/del) из 5 пар оснований (CAAGG) в промоторной области с частотой минорного аллеля (MAF) 0,12 [17]. Показано, что относительный уровень экспрессии гена *GAS5* у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, имеющих генотип del/del, значительно выше, чем у пациентов с генотипами ins/del и ins/ins [18]. В другой работе авторы показали, что полиморфный локус в промоторной области гена *GAS5* rs55829688 влияет на изменение способности связывать транскрипционный фактор YY1, что приводит к увеличению уровня экспрессии гена *GAS5* и повышению риска развития колоректального рака [19]. Кроме того, отмечено, что однонуклеотидные полиморфные маркеры в гене *MEG3* могут изменять специфичность днРНК к определенным микроРНК-мишеням, а также, в зависимости от аллелей, быть ассоциированными с динамическим риском развития РМЖ и вызывать толерантность клеток к химиопрепаратам первой линии терапии [17]. Так, для полиморфного маркера rs7158663

(G > A) гена *MEG3* показано его влияние на связывание с транскрипционными факторами и, соответственно, изменение экспрессии [20]. Кроме того, этот полиморфный маркер может изменять локальную структуру сворачивания РНК, что впоследствии влияет на взаимодействие микроРНК – днРНК [21]. В настоящее время нет исследований, посвященных корреляции между полиморфными маркерами гена днРНК *SNHG16* и уровнем её экспрессии.

Таким образом, все вышеперечисленные данные указывают на то, что гены днРНК *GAS5*, *MEG3* и *SNHG16* могут играть критическую роль в канцерогенезе РМЖ, а полиморфные маркеры в структуре их ДНК могут влиять на изменение уровня их экспрессии.

Целью исследования являлось изучение влияния полиморфных маркеров генов днРНК *GAS5*, *MEG3* и *SNHG16* на изменение уровня их экспрессии днРНК в опухолевой и нормальной ткани у пациенток с РМЖ, а также у лиц с отсутствием новообразований в анамнезе.

Методика

В настоящее исследование включено 20 парных (опухоль/прилежащая гистологически нормальная ткань молочной железы) образцов операционного материала от пациенток со sporadическим РМЖ, собранных в период с марта 2021 года по июнь 2022 года и полученных из отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288) и с разрешения локального этического комитета института ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (Протокол(ы) № 1 от 21.01.2025 и № 2 от 03.03.2026) на основании соглашения от 20.01.2020 № 20/1 о взаимном сотрудничестве с ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Гистологически у всех пациенток определена аденокарцинома молочной железы с патологическим подтверждением злокачественности по результатам резекции. Ни одна из пациенток не получала предоперационную системную химиотерапию или лучевую терапию. Критерии исключения пациенток были следующими: 1) наличие в анамнезе или семейном анамнезе онкологических заболеваний; 2) рецидивирующий рак молочной железы; 3) гиперплазия молочной железы. В отделе патоморфологии опухолей указанного исследовательского центра все опухоли были морфологически охарактеризованы на основании критериев классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [22].

Отобранные образцы ткани помещали в жидкий азот и далее хранили при -80°C в низкотемпературном холодильнике. В качестве дополнительной контрольной группы были использованы постмортальные образцы ткани молочной железы от внезапно умерших женщин без онкопатологии в анамнезе (далее – доноров). Группы пациенток и доноров были выровнены по возрасту, этнической принадлежности и месту жительства.

Рак молочной железы был диагностирован в среднем в возрасте $52,2 (\pm 5,9)$ лет, а средний возраст доноров составил $50,4 (\pm 10,1)$ лет. Значимых различий в возрасте между случаями и контрольной группой обнаружено не было. Все пациентки с РМЖ и группа доноров принадлежали к этнической группе русских и проживали в г. Москве.

Высокомолекулярную ДНК выделяли из ткани по стандартной методике фенол-хлороформной очистки, суммарную РНК – с помощью метода гуанидин-изотиоцианат-фенол-хлороформной экстракции в соответствии с протоколом производителя («Евроген», Россия). Оценку качества и концентрации нуклеиновых кислот осуществляли по оптической плотности на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 («Thermo Fisher Scientific», США).

При отборе функциональных полиморфных маркеров учитывались два основных принципа. Первый заключался в том, чтобы частота минорного (условно предрасполагающего) аллеля (MAF) превышала 5% в европейской популяции Восточной Европы. Вторым заключался в том, что полиморфные маркеры должны быть связаны с предрасположенностью к РМЖ, прогнозом или токсичностью химиотерапии. Для достижения этих двух критериев мы провели поиск опубликованных данных, касающихся мутаций днРНК при РМЖ. Кроме того, были проанализированы базы данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), международного проекта HapMap (<https://www.genome.gov/10001688/international-hapmap-project>) и онлайн-базы данных полиморфизмов днРНК (https://gong_lab.hzau.edu.cn/lncRNASNP3). В итоге для данной работы было отобрано 5 потенциально функциональных полиморфных маркеров: *SNHG16 rs8038* (G > A), *GAS5 rs145204276* (ins/del, CAAGG), *GAS5 rs55829688* (T > C), *MEG3 rs10132552* (T > C) и *MEG3 rs7158663* (A > G). Последовательности праймеров и условия проведения ПЦР для генотипирования представлены в **таблице 1**. В качестве отрицательного контроля использовали пробы без ДНК. Амплификацию осуществляли в системе Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System (США) в соответствии с протоколом, прилагаемым к прибору, с использованием набора qPCRMix-HS SYBR согласно протоколу производителя («Евроген», Россия). Для интерпретации

Таблица 1 / Table 1

Нуклеотидные последовательности праймеров и параметры количественной ПЦР с детекцией в реальном времени

Oligonucleotide sequences and qPCR-RT parameters

Маркер Marker	Структура праймеров (5'-3') Primer Structure (5'-3')	T _{отж.} , °C T _{ан.} , °C	Размер продукта, п.н. Product size, bp
MEG3 (rs7158663)	F: GGGATCAGGGCTCTTAGGGTTTTGAC R: GAACACATAAAGATAGGCCCTGACCAGAC	57	227
MEG3 (rs10132552)	F: CTGCTTCTGTTCCTTCTTCCTCGTCT R: TGGCTCAGCTGTGGTGGTCGAGTC	60	226
GAS5 (145204276)	F: GCTTTCCTTGCCCTCGCGCCCCCTCCCC R: TCTCATCCAGTATCACCTTCTTCCCAC	60	168
GAS5 (55829688)	F: CCCCTCTCTGCTCTTCTCCTCAGTC R: CCCCTAACCTCCCTCAATCTTCTCTC	60	167
SNHG16 (rs8038)	F: GCCATGGTTTCCCCAAGTAGGTA R: CTTCTGAGGCACATCAGTTACGTTG	55	227
SNHG16 (экспрессия)	F: ATGGCCACTCCAGTCGGTGTTG R: GGCATCGCTGGGAGCTAACTCAC	60	291

Примечание. Все олигонуклеотиды, были подобраны с использованием базы данных <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> и программы <http://www.urogene.org/methprimer2> с дополнительной проверкой в программе SeqBuilder Pro, которая входит в пакет программ Lasergene 17.1 компании DNASTAR (США).

Note. All oligonucleotides were designed using the <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene> database and <https://www.urogene.org/methprimer2> software, with subsequent verification using SeqBuilder Pro software (part of the Lasergene 17.1 software package by DNASTAR, USA).

полученных результатов был использован метод анализа кривых плавления в сочетании с анализом высокого разрешения (HRM – High Resolution Melting) [23].

Для оценки уровня экспрессии исследуемых генов выделенная из биологических образцов РНК была использована для проведения реакции обратной транскрипции с помощью набора реактивов MMLV RT kit # SK021 (Евроген, Россия). Синтезированную кДНК использовали в качестве матрицы при проведении SYBR Green ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) при помощи набора qPCRmix-HS SYBR в соответствии с протоколом производителя («Евроген», Россия) на амплификаторе BioRad CFX96 qPCR System («Bio-Rad», США). Последовательности праймеров и условия проведения ПЦР для контрольного гена B2M, а также генов GAS5, MEG3 были заимствованы из работ [24], а для гена SNHG16 представлены в **таблице 1**. В качестве отрицательного контроля использовали пробы без кДНК. Результаты ПЦР в реальном времени проанализировали по методу определения величины $\Delta\Delta C_T$ [25]. Все реакции ПЦР повторяли трижды.

Статистический анализ

Собранные данные были сведены в таблицы и статистически проанализированы с помощью статистического программного пакета SPSS версии 27 (IBM SPSS Statistics 27.0.1.0.). Для количественных данных были рассчитаны медианы (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, а также построены диаграммы размаха при помощи программы Microsoft Excel 2013. Для сравнения между любыми двумя группами использовался критерий Манна-Уитни. Качественная информация представлена в виде чисел и процентов. Для интерпретации результатов исследования уровень значимости был принят при $p \leq 0,05$.

Результаты

Результаты анализа профиля экспрессии исследуемых генов днРНК в 20 парных образцах РМЖ и контрольной группе (доноров) показали значимое ($p \leq 0,05$) снижение уровня экспрессии генов днРНК GAS5 и MEG3 в опухолевой ткани молочной железы в сравнении с гистологически неизменной прилежащей тканью (**рис. 1**). Стоит отметить, что уровень экспрессии днРНК GAS5 в образцах гистологически нормальной ткани от пациентов с РМЖ был статистически значимо ($p \leq 0,05$) выше, чем в образцах ткани молочной железы из контрольной груп-

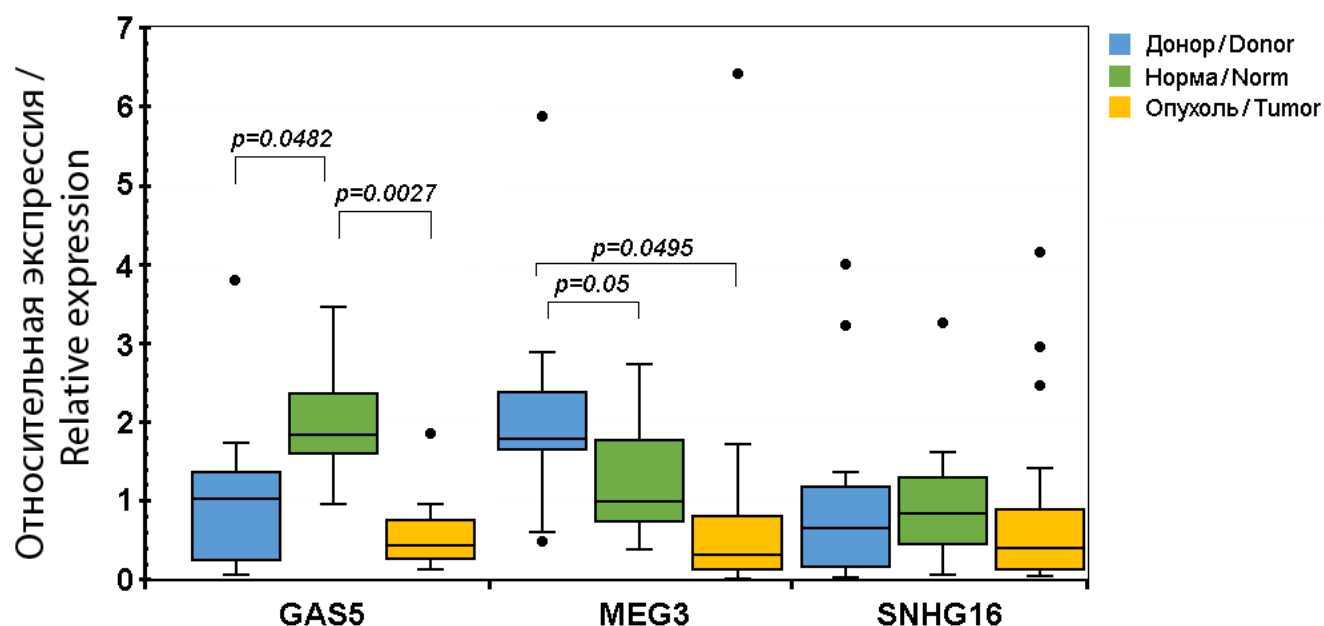


Рис. 1. Относительный уровень экспрессии днРНК *GAS5*, *MEG3* и *SNHG16* в тканях РМЖ, прилежащей парной гистологически нормальной ткани молочной железы и тканях, взятых у здоровых доноров.

Fig. 1. The relative expression level of long non-coding RNAs *GAS5*, *MEG3*, and *SNHG16* in breast cancer tissues, adjacent paired histologically normal breast tissues, and tissues obtained from healthy donors.

пы здоровых людей (**рис. 1**). Это может указывать на тот факт, что необратимое изменение ткани начинается на самых ранних этапах канцерогенеза, когда визуальное обнаружение злокачественной трансформации ещё недоступно. Статистически значимых различий в уровнях экспрессии днРНК *SNHG16* выявлено не было (**рис. 1**).

Данные экспрессии днРНК *GAS5* были проанализированы с учетом распределения аллельных вариантов полиморфного маркера rs145204276 ins/del. По сравнению с носителями аллеля **ins (I)** и, соответственно, генотипа rs145204276 I/I, у лиц с аллелем **del (D)** и, соответственно, генотипами rs145204276 I/D и D/D наблюдался значительно более высокий уровень экспрессии днРНК *GAS5* как у пациентов с РМЖ, так и в контрольной группе здоровых людей. При сравнении образцов опухоли и прилежащей гистологически нормальной ткани молочной железы с учетом распределения генотипов rs145204276 мы наблюдали значительно более высокую экспрессию *GAS5* у лиц с генотипом rs145204276 D/D по сравнению с лицами с генотипом I/D ($p \leq 0,05$) в опухолевой ткани и незначительное повышение в прилежащей ткани ($0,05 < p < 0,1$). При сравнении генотипов rs145204276 I/D+D/D и I/I в контрольных образцах доноров не наблюдалось существенной разницы в экспрессии *GAS5* ($p > 0,1$) (**рис. 2a/a**).

Полиморфные маркеры днРНК *MEG3* связаны с риском развития рака и терапевтическим ответом у онкологических больных [13]. Результаты настоящего исследования показали, что уровни экспрессии днРНК *MEG3* варьировали в зависимости от наличия аллеля A в разных группах исследования среди носителей разных генотипов гена *MEG3* rs7158663 (AA, AG и GG). Согласно данным настоящего исследования, уровень *MEG3* у пациентов с генотипом AA в группе рака молочной железы и прилежащей гистологически нормальной ткани молочной железы был значительно ниже, чем у пациентов с генотипом AG+GG. Кроме того, в контрольной группе также была отмечена похожая тенденция у носителей генотипа AA и носителей генотипа AG+GG (**рис. 2b/b**).

Обсуждение

В более ранних зарубежных исследованиях была отмечена aberrantная экспрессия днРНК *GAS5*, связанная с нарушением её регуляции при возникновении различных типов рака, например, рака легкого, молочной железы, почки [26, 27, 28]. В работе [29] авторы показали, что транскрипты днРНК *GAS5* подвергаются сложной посттранскрипционной обработке, имеют пониженную экспрессию при РМЖ и могут контролировать апоптоз. Хотя точный механизм действия днРНК *GAS5* до конца не изучен, предполагается, что она подавляет транскрип-

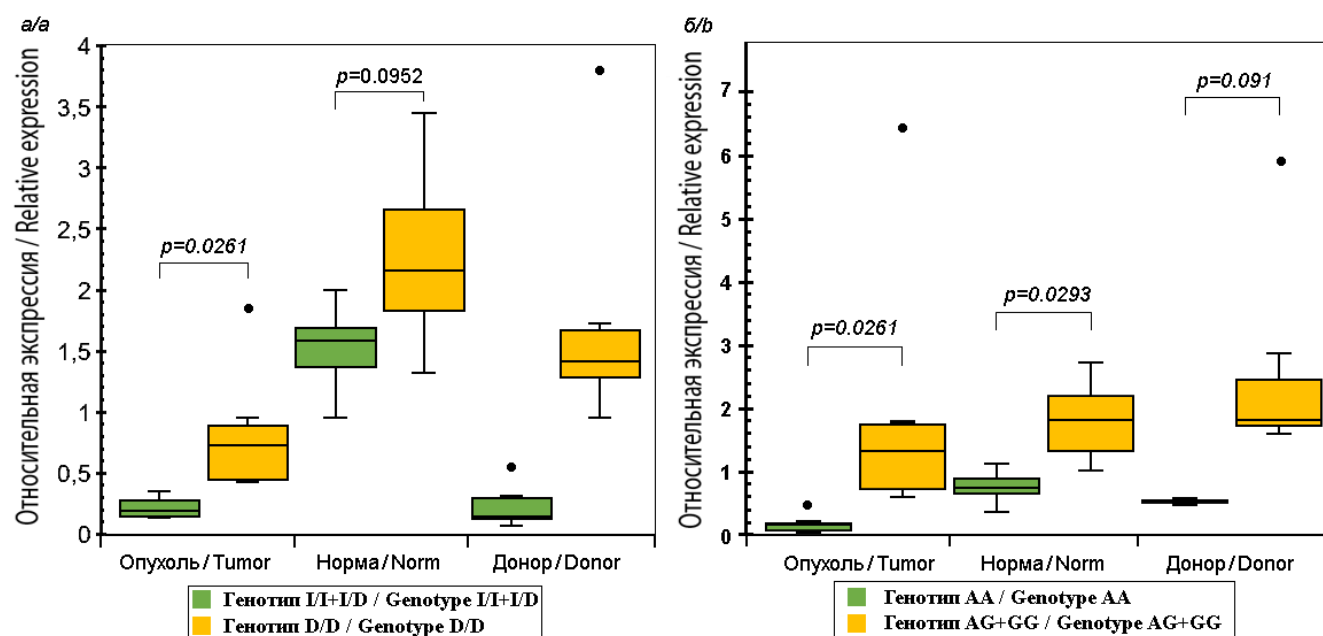


Рис. 2. Относительная экспрессия днРНК в группах пациентов с РМЖ, прилежащей гистологически нормальной ткани от того же пациента и здоровых контрольных лиц: несущих генотипы I/I, I/D и D/D полиморфного маркера rs145204276 гена *GAS5* (а); несущих генотипы AA, AG и GG полиморфного маркера rs7158663 гена *MEG3*. B2M использовался в качестве внутреннего контроля.

Fig. 2. Relative expression of lncRNAs in groups of breast cancer patients, adjacent histologically normal tissue from the same patient, and healthy controls: carrying the I/I, I/D, and D/D genotypes of the *GAS5* gene rs145204276 polymorphic marker (a); carrying the AA, AG, and GG genotypes of the *MEG3* gene rs7158663 polymorphic marker. B2M was used as an internal control.

ционную активность, связываясь с элементами ответа на глюкокортикоиды (GRE), таким образом препятствуя связыванию рецепторов глюкокортикоидов (GR) с этими специфическими участками генома [30]. Кроме того, *GAS5* может регулировать гены-мишени путем прямого связывания. Было показано, что *GAS5* может негативно регулировать трансляцию мРНК гена *c-MYC* и других факторов транскрипции [31].

Однако днРНК *GAS5* может действовать и как про-тоонкоген, например, при гепатоцеллюлярной карциноме [32]. Этот факт позволяет объяснить повышение уровня экспрессии днРНК *GAS5* в прилежащей к опухоли ткани молочной железы (рис. 1). По-видимому, на начальном этапе преобразования нормальной ткани молочной железы в опухолевую днРНК *GAS5* действует как онкоген, а в опухолевой ткани происходит инактивация гена посредством других эпигенетических механизмов, например метилирования ДНК в промоторном районе гена [33].

Наши данные по экспрессии днРНК *MEG3* (рис. 1) согласуются с предыдущими исследованиями, которые показали, что уровень её экспрессии снижен в тканях РМЖ по сравнению с прилегающими нормальными тканями [34]. До настоящего времени точный механизм нарушения регуляции *MEG3* при раке оставался

неясным, однако в более ранних исследованиях, включая наши, на эпителиальном раке яичников было продемонстрировано, что гиперметилирование дифференциально метилированных регионов в *MEG3* связано с его сниженной экспрессией [24]. В работе [35] авторы показали, что днРНК *MEG3* в результате ее гиперэкспрессии ингибирует рост клеток и индуцирует апоптоз в клетках РМЖ посредством активации стресса эндоплазматического ретикулума, ядерного фактора κB (NF- κB) и сигнального пути p53. В целом, снижение экспрессии днРНК *MEG3* при РМЖ связано с худшим прогнозом и служит критическим фактором риска для выживаемости пациентов с РМЖ [36].

При этом важно отметить, что в более ранних исследованиях показано, что уровень экспрессии *SNHG16* в тканях рака молочной железы обычно выше, чем в соответствующих нераковых тканях [14, 37]. Однако мы в своей работе не обнаружили значимых различий в изменении уровня экспрессии этой днРНК в зависимости от типа ткани (рис. 1).

Функциональные полиморфные маркеры в днРНК могут стать причиной изменений либо профиля экспрессии, либо функциональной активности этих днРНК, тем самым влияя на их взаимодействие с генами-мишенями.

ми и потенциально влияя на риск развития заболеваний, в том числе рака молочной железы [38]. Значимых ассоциаций полиморфных маркеров rs8038 (G > A) гена *SNHG16*, rs55829688 (T > C) гена *GAS5* и rs10132552 (T > C) гена *MEG3* с уровнем экспрессии этих днРНК в образцах опухоли и прилежащей гистологически нормальной ткани молочной железы от тех же пациенток с РМЖ, а также в контрольной группе здоровых людей найдено не было.

На основе полученных данных мы выдвинули гипотезу, что связанный с днРНК *GAS5* полиморфный маркер может быть причиной индивидуальных различий в развитии РМЖ. Ранее было показано, что инсерционно-делеционный полиморфизм rs145204276 в промоторной области днРНК *GAS5* является функциональным, а аллель **del** (D) был связан как с повышенным риском при гепатоцеллюлярной карциноме [32], так и являлся протективным при раке легкого и раке желудка [39, 40]. Противоречивые результаты могут быть объяснены тем, что гены-мишени днРНК *GAS5* могут различаться в разных типах рака. Кроме того, на патогенез РМЖ, помимо полиморфного маркера rs145204276, могут влиять и факторы окружающей среды.

При рассмотрении потенциального механизма действия полиморфного маркера rs145204276 мы обнаружили, что носители аллеля **del** (D) имеют более высокий уровень экспрессии *GAS5*, и это является дополнительным фактором прогрессии рака у онкологических больных [32, 39, 40]. Для выявления ключевых факторов, вызывающих повышение активности промотора днРНК *GAS5* и, тем самым, уровня ее экспрессии при наличии аллеля rs145204276 **del**, был проведен *in silico* анализ

с использованием программного обеспечения TRANSFAC для прогнозирования сродства связывания rs145204276 с транскрипционными факторами. Как показано на рисунке 3 (рис. 3), анализ *in silico* выявил, что аллель **del** полиморфного маркера rs145204276, но не аллель **ins**, содержит последовательность связывания (GCGCGAGGAA) с транскрипционным фактором SP1.

В совокупности можно предположить, что аллель **del** полиморфного маркера rs145204276 индуцирует активность промотора путем связывания с SP1, что приводит к повышению уровня днРНК *GAS5* и может способствовать риску развития РМЖ в популяции русских города Москвы.

В нашей работе для полиморфного маркера rs55829688 (T > C) в гене днРНК *GAS5* не было найдено никаких изменений, что, по-видимому, связано с малым числом исследованных пациентов. Тем не менее, рядом авторов было показано, что полиморфный маркер rs55829688 (T > C) в гене *GAS5* изменяет связывание транскрипционного фактора YY1 с областью промотора, тем самым нарушая экспрессию *GAS5* и снижая риск развития колоректального рака [19]. В другой работе было показано, что полиморфный маркер rs55829688 был связан с повышенным связыванием белка p63 с этим регионом, что приводило к повышенной экспрессии *GAS5*, ассоциированной с развитием острого миелоидного лейкоза [41].

При изучении распределения генотипов и аллелей полиморфного маркера rs7158663 (A > G) среди исследуемых групп мы показали, что наличие мутантного аллеля G связано с более высоким уровнем экспрессии *MEG3* (рис. 2б/б) и согласуется с данными, представленными

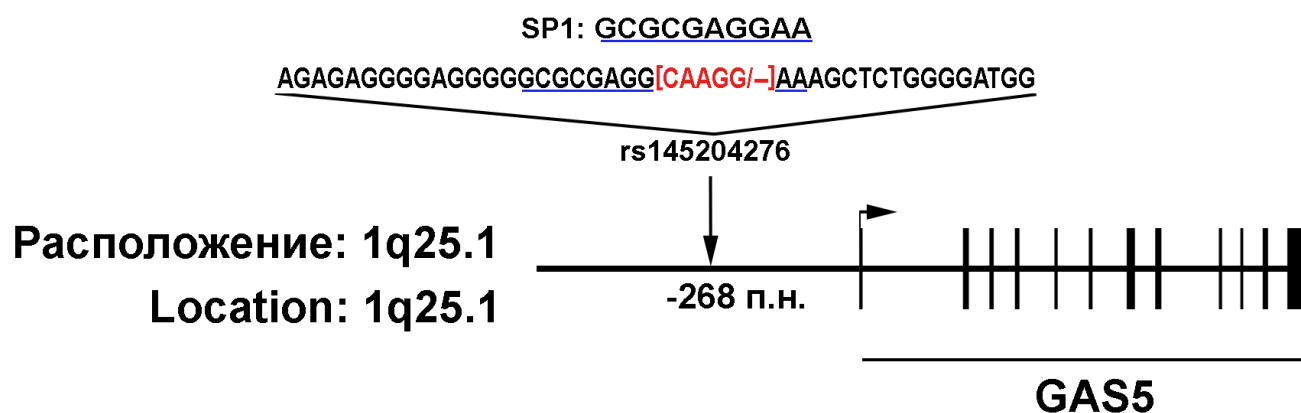


Рис. 3. Структура и расположение полиморфного маркера rs145204276 (-/CAAGG) в промоторной области днРНК *GAS5*. Подчеркнута последовательность (GCGCGAGGAA), указывающая на сайт связывания с SP1.

Fig. 3. Structure and location of the rs145204276 (-/CAAGG) polymorphic marker in the promoter region of the *GAS5* lncRNA. The sequence (GCGCGAGGAA) indicating the SP1 binding site is underlined.

ми в работе [42]. В другой работе [43] авторы показали, что различия в частоте генотипов и распределении аллелей полиморфного маркера rs7158663 (A/G) гена *MEG3* могут влиять на сайты связывания с транскрипционными факторами (С/ЕВРβ, Ост-1, ТАТА-связывающим белком), тем самым изменяя экспрессию днРНК *MEG3*. Кроме того, полиморфный маркер rs7158663 может изменять вторичную структуру и пространственную архитектуру *MEG3* и его функцию [44, 45]. Все это в дальнейшем влияет на формирующиеся фенотипы опухолевых клеток, повышает риск развития рака и токсичность химиотерапии [46, 47] при других видах злокачественных новообразований.

Таким образом, на основании вышеизложенных фактов мы предполагаем, что полиморфизм в гене днРНК *MEG3* может быть регуляторным и способствовать риску развития РМЖ путем изменения уровня экспрессии *MEG3* в ткани молочной железы.

Заключение

Ранняя диагностика рака молочной железы является критически важным фактором для эффективного лечения заболевания и может повысить выживаемость пациентов с РМЖ.

Наши результаты открывают возможности использования днРНК *MEG3* и *GAS5* в качестве диагностических и прогностических биомаркеров в клинической практике. Так, аллель А полиморфного маркера rs7158663 гена *MEG3* коррелирует с более низким уровнем экспрессии *MEG3*, а аллель **ins** полиморфного маркера rs145204276

гена *GAS5* – с низким уровнем экспрессии *GAS5*. Экспрессия *MEG3* и *GAS5* значительно снижена у пациентов с раком молочной железы. В результате происходит повышенная экспрессия их генов-мишеней, ответственных за шанс возникновения и дальнейшего прогрессирования РМЖ.

Следует отметить некоторые ограничения данного исследования. Во-первых, в исследовании рассматривалась только популяция русских г. Москвы, что может ограничить применимость полученных результатов к другим популяциям. Во-вторых, размер выборки был небольшим, поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью. Следует отметить, что результаты этого исследования требуют подтверждения в других исследованиях с большей выборкой.

Рак молочной железы – это не заболевание, обусловленное одним геном или одной причиной, а скорее совокупность множества генов и разнообразных факторов риска. Взаимодействие генов и окружающей среды имеет важное значение для изучения того, как эти полиморфные маркеры влияют на риск развития РМЖ у людей, подверженных воздействию факторов окружающей среды. Кроме того, данные последующего наблюдения за пациентами отсутствовали, что затрудняет определение того, могут ли полиморфные маркеры rs145204276 гена *GAS5* и rs7158663 гена *MEG3* служить прогностическими биомаркерами РМЖ. Поэтому для более полного понимания их роли в развитии и прогрессировании РМЖ потребуются дальнейшие исследования с использованием анализа выживаемости.

Литература

(п.п. 1–11; 13–47 см. References)

12. Филиппова Е.А., Лукина С.С., Логинов В.И. и др. Гиперметилирование генов длинных некодирующих РНК *GAS5*, *HOTAIR*, *HOTAIRM1* и *SSTR5-AS1* как фактор развития и прогрессии метастатического

рака молочной железы. *Генетика*. 2024; 60(10): 103–10. <https://doi.org/10.31857/S0016675824100096>

References

1. Filho A.M., Laversanne M., Ferlay J. et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int. J. Cancer*. 2025; 156(7): 1336–46. <https://doi.org/10.1002/ijc.35278>
2. Kim J., Harper A., McCormack V. et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat. Med.* 2025; 31(4): 1154–62. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03502-3>
3. Beca F., Polyak K. Intratumor heterogeneity in breast cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 882: 169–89. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22909-6_7
4. Kotsifaki A., Kalouda G., Karalexis E. et al. Emerging breast cancer subpopulations: Functional heterogeneity beyond the classical subtypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(23): 11599. <https://doi.org/10.3390/ijms262311599>
5. Richard J.L. C., Eichhorn P.J.A. Deciphering the roles of lncRNAs in breast development and disease. *Oncotarget*. 2018; 9(28): 20179–212. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24591>
6. Lilyquist J., Ruddy K.J., Vachon C.M. Couch F.J. Common genetic variation and breast cancer risk – Past, present, and future. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2018; 27(4): 380–94. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1144>
7. Mohammaddoust S., Salehi Z., Saeidi Saedi H. *SEPP1* and *SEP15* gene polymorphisms and susceptibility to breast cancer. *Br. J. Biomed. Sci.* 2018; 75(1): 36–9. <https://doi.org/10.1080/09674845.2017.1333241>

8. Peng R., Luo C., Guo Q. et al. Association analyses of genetic variants in long non-coding RNA *MALAT1* with breast cancer susceptibility and mRNA expression of *MALAT1* in Chinese Han population. *Gene*. 2018; 642: 241–8. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.013>
9. Al-Noshokaty T.M., El-Sayyad G.S., Abdelhamid R. et al. Long non-coding RNAs and their role in breast cancer pathogenesis and drug resistance: Navigating the non-coding landscape review. *Exp. Cell Res.* 2025; 444(2): 114365. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2024.114365>
10. Dai C., Qianjiang H., Fu R. et al. Epigenetic and epitranscriptomic role of lncRNA in carcinogenesis (Review). *Int. J. Oncol.* 2025; 66(4): 29. <https://doi.org/10.3892/ijo.2025.5735>
11. Zhang Z., Mao C., Wu Y. et al. Application of non-coding RNAs in tumors (Review). *Mol. Med. Rep.* 2025; 31(6): 164. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13529>
12. Filippova E.A., Lukina S.S., Loginov V.I. et al. Hypermethylation of Long Non-Coding RNA Genes *GAS5*, *Hota1r*, *Hota1rm1* and *SSTR5-AS1* As Factors in the Development and Progression of Metastatic Breast Cancer. *Genetics*. 2024; 60(10): 103–10. <https://doi.org/10.31857/S0016675824100096>
13. Ghafouri-Fard S., Taheri M. Maternally expressed gene 3 (*MEG3*): A tumor suppressor long non coding RNA. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 118: 109129. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109129>
14. Cai C., Huo Q., Wang X. et al. SNHG16 contributes to breast cancer cell migration by competitively binding miR-98 with E2F5. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 485(2): 272–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.094>
15. Zhang Z., Li F., Li Y. et al. *In vitro* anti-malignant property of PCMT1 silencing and identification of the SNHG16/miR-195/PCMT1 regulatory axis in breast cancer cells. *Clin. Breast Cancer*. 2023; 23(3): 302–16. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.12.013>
16. Varela N.M., Cerpa L.C., Martínez M.M., Quiñones L.A. Pharmacogenomics: Genetic polymorphisms. In: *The ADME Encyclopedia*. Cham: Springer; 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51519-5_125-1
17. Zheng Y., Wang M., Wang S. et al. LncRNA *MEG3* rs3087918 was associated with a decreased breast cancer risk in a Chinese population: A case-control study. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 659. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07145-0>
18. Shi Z., Jin S., Liu X. et al. The epigenetic regulatory network of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma. *Genes & Diseases*. 2025; 12(5): 101534. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101534>
19. Wang Y., Wu S., Yang X. et al. Association between polymorphism in the promoter region of lncRNA *GAS5* and the risk of colorectal cancer. *Biosci. Rep.* 2019; 39(4): BSR20190091. <https://doi.org/10.1042/BSR20190091>
20. Wang Y., Gao F., Lu J. *MEG3* rs7158663 genetic polymorphism is associated with the risk of hepatocellular carcinoma. *Nucleosides & Nucleotides Nucleic Acids*. 2025; 44(7): 531–41. <https://doi.org/10.1080/15257770.2024.2350513>
21. Gao X., Li X., Zhang S., Wang X. The association of *MEG3* gene rs7158663 polymorphism with cancer susceptibility. *Front. Oncol.* 2021; 11: 796774. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.796774>
22. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *Union for International Cancer Control (UICC). TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
23. Dai X., Cao M., Wang Z. Digital melting curve analysis for multiplex quantification of nucleic acids on droplet digital PCR. *Biosensors (Basel)*. 2025; 15(1): 36. <https://doi.org/10.3390/bios15010036>
24. Braga E.A., Burdennyy A.M., Uroshlev L.A. et al. Ten hypermethylated lncRNA genes are specifically involved in the initiation, progression, and lymphatic and peritoneal metastasis of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(21): 11843. <https://doi.org/10.3390/ijms252111843>
25. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the Method. *Methods*. 2001; 25(4): 402–8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
26. Chen L., Xie Y., Yu M., Gou Q. Long noncoding RNAs in lung cancer: From disease markers to treatment roles. *Cancer Manag. Res.* 2022; 14: 1771–82. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S365762>
27. Badal A., Engelbrecht Z., Cronjé M.J. *GAS5* as a therapeutic target in breast cancer through apoptosis induction. *Cell Commun. Signal.* 2025; 23(1): 463. <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02457-9>
28. Seles M., Hutterer G.C., Kiesslich T. et al. Current insights into long non-coding RNAs in renal cell carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(4): 573. <https://doi.org/10.3390/ijms17040573>
29. Mourtada-Maarabouni M., Pickard M.R., Hedge V.L. et al. *GAS5*, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. *Oncogene*. 2009; 28(2): 195–208. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.373>
30. Pierouli K., Papageorgiou L., Mitsis T. et al. Role of microRNAs and long non-coding RNAs in glucocorticoid signaling (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2022; 50(6): 147. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5203>
31. Tokgun O., Tokgun P.E., Inci K., Akca H. lncRNAs as potential targets in small cell lung cancer: MYC-dependent regulation. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2020; 20(17): 2074–81. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200721130700>
32. Tao R., Hu S., Wang S. et al. Association between indel polymorphism in the promoter region of lncRNA *GAS5* and the risk of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2015; 36(10): 1136–43. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv099>
33. Filippova E.A., Fridman M.V., Burdennyy A.M. et al. Long noncoding RNA *GAS5* in breast cancer: Epigenetic mechanisms and biological functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(13): 6810. <https://doi.org/10.3390/ijms22136810>
34. Zhang C.L., Yu M.S., Li X. et al. Overexpression of long non-coding RNA *MEG3* suppresses breast cancer cell proliferation, invasion, and angiogenesis through AKT pathway. *Tumour Biol.* 2017; 39(6): 1010428317701311. <https://doi.org/10.1177/1010428317701311>
35. Zhang Y., Wu J., Jing H. et al. Long noncoding RNA *MEG3* inhibits breast cancer growth via upregulating endoplasmic reticulum stress and activating NF- κ B and p53. *J. Cell Biochem.* 2019; 120(4): 6789–97. <https://doi.org/10.1002/jcb.27982>
36. Závěský L., Jandáková E., Weinberger V. et al. Long non-coding RNAs *PTENP1*, *GNG12-AS1*, *MAGI2-AS3* and *MEG3* as tumor suppressors in breast cancer and their associations with clinicopathological parameters. *Cancer Biomark.* 2024; 40(1): 61–78. <https://doi.org/10.3233/CBM-230259>
37. Ni C., Fang Q.Q., Chen W.Z. et al. Breast cancer-derived exosomes transmit lncRNA *SNHG16* to induce CD73+ γ δ 1 Treg cells. *Signal*

- Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1): 41. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0129-7>
38. Bhat S.A., Ahmad S.M., Mumtaz P.T. et al. Long non-coding RNAs: Mechanism of action and functional utility. *Noncoding RNA Res.* 2016; 1(1): 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2016.11.002>
 39. Li Q., Ma G., Sun S. et al. Polymorphism in the promoter region of lncRNA GAS5 is functionally associated with the risk of gastric cancer. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2018; 42(5): 478–82. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.01.006>
 40. Li W., Huang K., Wen F. et al. Genetic variation of lncRNA GAS5 contributes to the development of lung cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(53): 91025–9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19955>
 41. Yan H., Zhang D.Y., Li X. et al. Long non-coding RNA GAS5 polymorphism predicts a poor prognosis of acute myeloid leukemia in Chinese patients via affecting hematopoietic reconstitution. *Leukemia & Lymphoma.* 2017; 58(8): 1948–57. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1266626>
 42. Cui X., Yi Q., Jing X. et al. Mining prognostic significance of MEG3 in human breast cancer using bioinformatics analysis. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 50(1): 41–51. <https://doi.org/10.1159/000493956>
 43. Han X., Zheng Z., Wang C., Wang L. Association between MEG3/miR-181b polymorphisms and risk of ischemic stroke. *Lipids Health Dis.* 2018; 17(1): 292. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0941-z>
 44. Sabarinathan R., Tafer H., Seemann S.E. et al. RNAsnp: Efficient detection of local RNA secondary structure changes induced by SNPs. *Human Mutation.* 2013; 34(4): 546–56. <https://doi.org/10.1002/humu.22273>
 45. Mattei E., Pietrosanto M., Ferrè F., Helmer-Citterich M. Web-Beagle: A web server for the alignment of RNA secondary structures. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(W1): W493–7. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv489>
 46. Cao X., Zhuang S., Hu Y. et al. Associations between polymorphisms of long non-coding RNA MEG3 and risk of colorectal cancer in Chinese. *Oncotarget.* 2016; 7(14): 19054–9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7764>
 47. Gong W.J., Peng J.B., Yin J.Y. et al. Association between well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms and platinum-based chemotherapy toxicity in Chinese patients with lung cancer. *Acta Pharmacol. Sin.* 2017; 38(4): 581–90. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.164>

Информация об авторах:

Бокарева Анна Александровна, студент 4 курса биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Правительства России

Бурдённий Алексей Михайлович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП, науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ ИБХФ РАН

Лукина Светлана Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП

Филиппова Елена Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП

Логинев Виталий Игоревич, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП

Брага Элеонора Александровна, доктор биол. наук, проф., и.о. зав. и гл. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП

© Коллектив авторов, 2026
УДК 615.2

Боровская Т.Г.¹, Щемерова Ю.А.¹, Корнеева Е.Г.¹, Зайко А.В.¹, Чижова А.В.¹, Буравлев Е.В.²,
Чукичева И.Ю.², Кучин А.В.², Минакова М.Ю.¹, Гольдберг В.Е.³

Экспериментальное исследование антигенотоксических свойств простагенина в клетках тестикулярной ткани методом ДНК-комет

¹«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, 634028, пр. Ленина, д. 3

²Институт химии, «Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Республика Коми, Сыктывкар, Россия, 167000, ул. Первомайская, д. 48

³«Научно-исследовательский институт онкологии», Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, 634009, пер. Кооперативный, д. 5

Введение. За несколько последних десятилетий наблюдается резкое снижение мужской фертильности. В 15–40% случаев мужчины оказываются неспособными к зачатию, несмотря на идеальные показатели спермограммы. У большинства из них выявляется повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов. К числу причин данной патологии относится тестикулярный окислительный стресс. Повреждение ДНК клеток зародышевой линии, связанное со стрессом тестикулярной ткани, может быть уменьшено с помощью антиоксидантов. Однако их терапевтическое действие не превышает 10%. Поиск более эффективных средств такого плана является актуальным. **Цель** исследования: оценка антигенотоксических свойств простагенина (ПГ) в тесте ДНК-комет в клетках тестикулярной ткани крыс и мышей.

Методика. Эксперименты проведены на мышах-самцах линии C57Bl/6 (возраст 2,5 мес, $n = 45$); на крысах-самцах линии SD (возраст 4 мес, $n = 20$). Экспериментальные исследования были разделены на 4 серии. В качестве модели повреждения ДНК в первых двух сериях использовали паклитаксел, в третьей – этопозид, в четвертой – доксорубин. Все цитостатические препараты вводили в максимально переносимой дозе, однократно, внутривенно. Простагенин вводили внутрижелудочно мышам в дозе 23 мг/кг, а крысам – 10 мг/кг. ПГ животные получали за 5 сут до и 5 сут после введения цитостатического препарата. В первой, третьей и четвертой сериях экспериментов цитостатический препарат вводили мышам-самцам, во второй серии – крысам-самцам. В 1-й и 4-й сериях животных выводили из эксперимента на следующий день после введения ПГ, во 2-й и 3-й – на 90-е сутки после введения тестируемого соединения. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения ДНК повреждений. Количественную оценку ДНК-разрывов в клетках тестикулярной ткани проводили с помощью метода ДНК-комет. В качестве показателя поврежденности ДНК было использовано процентное содержание ДНК в хвосте (% ДНК в хвосте).

Результаты. Введение ПГ приводило во всех исследуемых сериях к статистически значимому антигенотоксическому эффекту. Степень его выраженности варьировала от 38,5% (паклитаксел, этопозид) до 52% (доксорубин). Проведенные исследования позволяют считать целесообразным дальнейшее изучение генопротективной активности простагенина в более широком диапазоне терапевтических доз.

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что ПГ, обладающий антиоксидантными свойствами, оказывает генопротекторное действие в экспериментальных моделях фрагментации ДНК, вызванной разными видами цитостатических воздействий.

Ключевые слова: фрагментация ДНК; клетки тестикулярной ткани; крысы; мыши; простагенин

Для цитирования: Боровская Т.Г., Щемерова Ю.А., Корнеева Е.Г., Зайко А.В., Чижова А.В., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В., Минакова М.Ю., Гольдберг В.Е. Экспериментальное исследование антигенотоксических свойств простагенина в клетках тестикулярной ткани методом ДНК-комет. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 75–84.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.75–84

Участие авторов: концепция и дизайн – Боровская Т.Г., Кучин А.В., Гольдберг В.Е.; сбор и обработка материала – Щемерова Ю.А., Корнеева Е.Г., Буравлев Е.В., Минакова М.Ю.; подготовка иллюстративного материала – Зайко А.В., Чижова А.В.; редактирование – Чукичева И.Ю.; написание текста – Боровская Т.Г.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Боровская Татьяна Геннадьевна, д.б.н., профессор, зав. лабораторией фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», e-mail: repropharm@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках госбюджетной темы «Фармакологическая регуляция репаративных процессов и факторов фенотипической variability фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.11.2025

Принята к печати 04.06.2026

Опубликована 30.06.2026

Borovskaya T.G.¹, Shchemerova Yu.A.¹, Korneeva E.G.¹, Zaiko A.V.¹, Chizhova A.V.¹, Buravlev E.V.²,
Chukicheva I.Yu.², Kuchin A.V.², Minakova M.Yu.¹, Goldberg V.E.³

Experimental study of the antigenotoxic properties of prostagenin testicular tissue cells using the DNA comet method

¹Research Institute of Pharmacology of the E.D. Goldberg», Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, Tomsk, Russia, 634028, Lenin Ave., 3

²Institute of Chemistry, «Federal Research Center «Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences», Komi Republic, Syktyvkar, Russia, 167000, Pervomayskaya St., 48

³Research Institute of Oncology», Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, 634009, Kooperativny lane, 5

Introduction. There has been a sharp decline in male fertility over the past few decades. Men are unable to conceive, despite ideal sperm analysis in 15–40% of cases. Most of them have increased sperm DNA fragmentation. Testicular oxidative stress is one of the causes of this pathology. Germline DNA damage associated with testicular stress can be reduced by antioxidants. However, their effectiveness currently does not exceed 10%. The search for more effective means of this kind is relevant. **The aim of this study** was to evaluate the antigenotoxic properties of prostagenin in the DNA comet test in rat and mouse testicular tissue cells.

Methodology. The experiments were performed on male C57Bl/6 mice (2.5 months old, $n = 45$) and male SD rats (4 months old, $n = 20$). The experimental studies were divided into 4 series. Paclitaxel was used as a model of DNA damage in the first two series, etoposide in the third, and doxorubicin in the fourth. All cytostatic drugs were administered intravenously at the maximum tolerated dose, once. Prostagnin was administered intragastrically to mice at a dose of 23 mg/kg, and to rats – 10 mg/kg. Animals received PG 5 days before and 5 days after the administration of the cytostatic drug. The cytostatic drug was administered to male mice in the first, third and fourth series of experiments, in the second series – to male rats. Animals were sacrificed the day after PG administration in the 1st and 4th series and in the 2nd and 3rd series – on the 90th day after administration of the test compound. The testes were removed for further DNA damage analysis after euthanasia. DNA breaks in testicular cells were quantified using the comet assay. The percentage of DNA in the tail (% tail DNA) was used as an indicator of DNA damage.

Results. The introduction of prostagenin resulted in a statistically significant antigenotoxic effect in all the studied series. The degree of its expression varied from 38.5 (paclitaxel, etoposide) to 52% (doxorubicin). The conducted studies allow us to consider it appropriate to further study the genoprotective activity of prostagenin in a wider range of therapeutic doses.

Conclusion. Thus, it was established, that the antioxidant drug prostagenin has a genoprotective effect in experimental models of DNA fragmentation, caused by different types of cytostatic effects as a result of the conducted studies. Its effectiveness as a genoprotector should be proven in clinical trials.

Keywords: DNA fragmentation; testicular tissue cells; rats; mice; prostagenin

For citation: Borovskaya T.G., Shchemerova Yu.A., Korneeva E.G., Zaiko A.V., Chizhova A.V., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kuchin A.V., Minakova M. Yu, Goldberg V.E. Experimental study of the antigenotoxic properties of prostagenin in testicular tissue cells using the DNA comet method. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2026; 70(2): 75 -84. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.75 -84

Authors' contribution: concept and design – Borovskaya T.G., Kuchin A.V., Goldberg V.E., collection and processing of material – Shchemerova Yu.A., Kornilova E.G., Buravlev E.V. – preparation of illustrative material – Zaiko A.V.; editing the text – Chukicheva I.Yu.; writing the text – Borovskaya T.G.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Tatyana G. Borovskaya*, Doctor of Biological Sciences, prof., head of the laboratory of pharmacology of the reproductive system, E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Reproductive Medicine, e-mail repropharm@yandex.ru

Information about the authors:

Borovskaya T.G., <https://orcid.org/0000-0002-0651-4841>

Shchemerova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-0895-9000>

Zaiko A.V., <https://orcid.org/0009-0006-4925-4599>

Buravlev E.V., <https://orcid.org/0000-0002-7580-982X>

Chukicheva I.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7346-0812>

Kuchin A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4322-7961>

Minakova M. Yu., <https://orcid.org/0000-0002-3385-3662>

Goldberg V.E., <https://orcid.org/0000-0003-4753-5283>

Financing. The study was carried out within the framework of the state budget theme "Pharmacological regulation of reparative processes and factors of phenotypic variability of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs".

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

Received 27.11.2025

Accepted 04.06.2026

Published 30.06.2026

Введение

Сохранение репродуктивного потенциала человека является одной из самых актуальных задач современной медицины. За несколько последних десятилетий наблюдается резкое снижение мужской фертильности. Доля мужского фактора в бесплодных браках достигает сегодня 50% [1]. В 15–40% случаев мужчины оказываются неспособными к зачатию, несмотря на идеальные показатели спермограммы [2]. Эту форму бесплодия называют идиопатической. У пациентов такого плана, в большинстве случаев, выявляется повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов [3]. Патологические механизмы, лежащие в основе образования ДНК – повреждений и разрывов в мужских половых клетках, до настоящего времени находятся на стадии изучения [4].

Сперматогенез – сложный, многостадийный процесс, крайне чувствительный к воздействию генетических факторов. В то же время существует множество механизмов, сохраняющих целостность ДНК клеток сперматогенного эпителия. Однако в ряде случаев возникают условия, при которых защитные стратегии оказываются несостоятельными, и молекула ДНК теряет свою целостность. В публикации R. Aitken и соавт. приведен целый ряд доказательств, свидетельствующих о том, что разрывы ДНК клеток зародышевой линии могут быть связаны с тестикулярным окислительным стрессом [5]. Авторами показано, что если повреждение ДНК происходит на ранних стадиях сперматогенеза, например, в популяции стволовых клеток, то могут возникнуть ДНК-разрывы, которые присутствуют в сперматозоидах при эякуляции.

Одним из наиболее значительных последствий окислительного стресса для мужских половых клеток явля-

ется усиление перекисного окисления липидов, которое приводит к окислительному повреждению ДНК. К числу наиболее изученных окислительных аддуктов ДНК относится 8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОНдГ), который образуется в результате окисления гуанина [6]. Повышенная концентрация 8-ОНдГ коррелирует с увеличенной фрагментацией ДНК [7]. Фрагментация ДНК снижает генетическую целостность сперматозоидов, ухудшая оплодотворение и повышая риск неблагоприятных репродуктивных исходов, таких как непроизвольное прерывание беременности, неудачная имплантация и передача генетических дефектов потомству [6, 7]. Вредные последствия воздействия на гаметы генотоксикантов до зачатия инициируют поиск путей решения этой проблемы [8, 9]. Повреждение ДНК зародышевой линии, связанное с тестикулярным стрессом, может быть уменьшено с помощью антиоксидантов [3, 5]. Установлено, что различные антиоксидантные добавки, содержащие коэнзим Q, селен, цинк, L-карнитин, витамин С и др., снижают уровень АФК, предотвращая окислительное повреждение ДНК мужских половых клеток и снижают ее фрагментацию [7]. Однако целый ряд клинических исследований показал, что эффективность используемых антиоксидантов не превышает 10% [10]. Это побуждает к поиску более эффективных средств лечения такого плана [8, 11].

Простагенин (ПГ) – фенольный антиоксидант, относится к группе алкилированных фенолов. Это соединение является перспективной фармацевтической субстанцией, которое находится на стадии доклинических исследований. Препарат разработан в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Он обладает доказанной высокой антиоксидантной активностью по отношению к клеткам тканей репродуктивных органов, в том числе семен-

ников [12, 13]. Препарат оказывает положительное влияние на репродуктивный потенциал экспериментальных животных, препятствуя развитию олиго-, астено-, тетразооспермии [13].

В настоящее время показано, что антиоксидантный эффект алкилированных фенолов опосредован их способностью встраиваться в мембраны и участвовать в регуляции процессов окислительной деградации липидов под действием свободных радикалов [14]. В структуре ПГ имеется гидроксильная группа, обеспечивающая выраженные гидрофильные свойства и повышенную биодоступность по сравнению с другими замещенными фенолами [15].

Целью настоящего исследования явилась оценка антигенотоксических свойств ПГ в тесте ДНК-комет в клетках тестикулярной ткани крыс и мышей.

Методика

Эксперименты проведены на 4-месячных крысах-самцах линии SD ($n = 20$) массой 250 – 350 г и на мышках-самцах линии C57Bl/6 (возраст 2,5 мес, $n = 45$), полученных из питомника отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.). Исследование одобрено этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (Протокол № 213092023 от 08.09.2023 г.).

Экспериментальные исследования были разделены на 4 серии. Первая серия была выполнена на мышках-самцах линии C57Bl/6 массой 18–20 г в возрасте 8–11 недель ($n = 15$). В качестве модели повреждения ДНК использовали паклитаксел (митотакс, Dr. Reddy's, Индия), который вводили однократно внутривенно в дозе 17 мг/кг (максимально переносимая доза). Простагенин растворяли в 1 % крахмальном клейстере. Доза простагенина для мышей составила 23 мг/кг. Его вводили лечебно – профилактическим курсом внутрижелудочно за 5 суток до и 5 суток после введения паклитаксела. Мышей – самцов выводили из эксперимента на следующий день после последнего введения ПГ. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения повреждений ДНК.

Вторая серия экспериментов была выполнена на крысах-самцах линии SD репродуктивного возраста ($n = 20$, возраст 2,5 мес). В качестве модели повреждения ДНК использовали паклитаксел (митотакс, Dr. Reddy's, Индия), который вводили однократно внутривенно в дозе 7,6 мг/кг (максимально переносимая до-

за). ПГ растворяли в 1 % крахмальном клейстере. Доза препарата составила 10 мг/кг, его вводили лечебно – профилактическим курсом внутрижелудочно за 5 суток до и 5 суток после введения паклитаксела. Крысы-самцы подвергали эвтаназии в CO_2 – камере через 90 суток после последнего введения ПГ. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения повреждений ДНК.

Третья серия экспериментов была выполнена на мышках-самцах C57Bl/6 массой 18–20 г в возрасте 2,5 мес ($n = 15$). В качестве модели повреждения ДНК использовали этопозид (Teva, Израиль), который вводили однократно внутривенно. ПГ растворяли в 1% крахмальном клейстере. Доза ПГ составила 23 мг/кг, его вводили лечебно – профилактическим курсом внутрижелудочно за 5 суток до и 5 суток после введения этопозид. Мышей-самцов выводили из эксперимента через 90 суток после последнего введения ПГ. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения повреждений ДНК.

Четвертая серия экспериментов выполнена на мышках-самцах C57Bl/6 массой 18–20 г в возрасте 2,5 мес ($n = 15$). В качестве модели повреждения ДНК использовали доксорубин (Dr.Reddy's), который вводили однократно внутривенно в максимально переносимой дозе. ПР растворяли в 1 % крахмальном клейстере. Доза ПГ составила 23 мг/кг, его вводили лечебно – профилактическим курсом внутрижелудочно за 5 сут до и 5 сут после введения доксорубина. Мышей – самцов выводили из эксперимента через 1 сутки после последнего введения ПГ. После эвтаназии у животных выделяли семенники для дальнейшего изучения повреждений ДНК.

Для оценки повреждения ДНК применяли метод ДНК-комет, щелочная версия [16]. Семенники (крысы, мышей) гомогенизировали в охлажденном до 4 °С фосфатно-солевом буфере (ФСБ), содержащем 20 mM EDTA- Na_2 и 10% ДМСО (рН 7,5). Далее пробирки выдерживали в течение 5 мин при комнатной температуре для осаждения крупных фрагментов, после чего 1,5 мл верхнего слоя переносили в новую пробирку. Суспензии клеток в объеме 60 мкл вносили в пробирку с 240 мкл 0,9% раствора легкоплавкой агарозы (температура плавления < 42 °С) в ФСБ, подогретым до 42 °С (микротермостат «Термит») и ресуспендировались. Затем 60 мкл раствора агарозы с клетками наносили на предварительно покрытые 1% универсальной агарозой предметные стекла, которые накрывали покровным стеклом и помещали на лед. Все проводимые впоследствии операции осуществлялись в затемнен-

ном помещении при желтом свете. После затвердевания агарозы (около 5 мин) покровные стекла осторожно удаляли, микропрепараты помещали в стеклянную кювету (тип Шиффендекера) и заливали предварительно охлажденным до 4 °C лизирующим буфером (10 mM Tris-HCl [pH 10], 2,5 M NaCl, 100 mM EDTA-Na₂, 1% TritonX-100, 10% DMSO), затем был добавлен ДТТ 10 mM, для деконденсации хроматина; инкубация длилась 24 часа [18]. После окончания лизиса микропрепараты переносили в камеру для электрофореза (Sub Cell GT, "Bio-Rad"). Камеру заполняли буфером для электрофореза (300 mM NaOH, 1 mM EDTA-Na₂, pH > 13). Приготовленные микропрепараты инкубировались в течение 20 мин для реализации щелочно-лабильных сайтов и щелочной денатурации ДНК. Затем проводился электрофорез в течение 20 мин при напряженности поля 1 V/cm и силе тока ~300 mA. По окончании электрофореза микропрепараты перемещались в стеклянную кювету и фиксировались в 70% растворе этилового спирта (время фиксации 15 мин). После фиксации микропрепараты высушивались, затем микроскопировались. Непосредственно перед микроскопированием проводилась их окраска флуоресцирующим красителем SYBR Green I (Sigma-Aldrich, США) (1:10 000 в ТЕ-буфере с 50% глицерином) в течение 20 мин в темноте. Анализ проводился на флуоресцентном микроскопе (Микромед 3 Люм, Россия), совмещенном с цифровой камерой высокого разрешения, при увеличении ×200. Полученные с микропрепаратов изображения ДНК-комет фотографировались и анализировались с использованием программного обеспечения CometD. В качестве показателя поврежденности ДНК было использовано процентное содержание ДНК в хвосте (%ДНК в хвосте) [16]. Критерием токсичности являлось статистически значимое повышение количества ДНК-повреждений (процент ДНК в хвосте) в семенниках животных по сравнению с фоновыми значениями. Группы животных, которым вводили ПН, совместно с цитостатическими препаратами, сравнивали с группой, которой вводили только мутаген.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica 13,3 (StatSoft, Inc.). При статистической разработке группы сравнивались попарно с соответствующими фоновыми или контрольными значениями. Достоверность различий определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического (*M*) ± стандартной ошибки среднего арифметического (*SEM*). Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Анализ микропрепаратов клеток семенников мышей (первая серия эксперимента) показал, что в группе животных, получавших растворитель (фон), процент ДНК-комет составил $1,6 \pm 0,10$ (рис. А/А). На следующий день после последнего введения ПГ у мышей, получавших только паклитаксел, количество ДНК-повреждений составило $3,28 \pm 0,19$ и оказалось статистически значимо выше фоновых значений. Этот показатель в группе животных, получавших ПР в сочетании с паклитакселом, оказался статистически значимо снижен и составил $1,86 \pm 0,17$.

Процент ДНК в хвосте в семенниках интактных животных (вторая серия эксперимента) составил $1,20 \pm 0,18$ (рис. Б/В). В семенниках крыс, получавших паклитаксел, он статистически значимо возрастал до $2,42 \pm 0,67$. В группе животных, которым вводили ПР и паклитаксел, этот показатель статистически значимо снижался и составил $1,49 \pm 0,38$ (рис. Б/В).

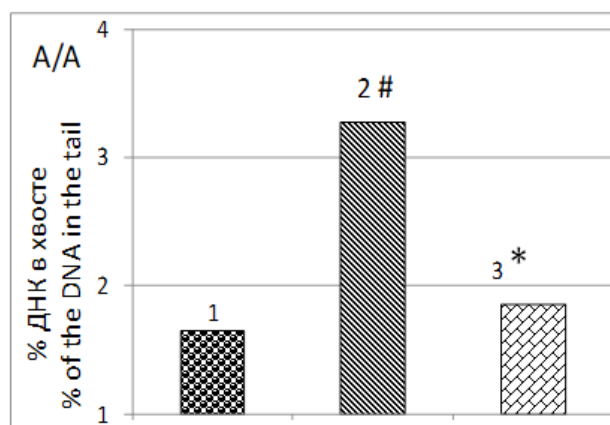
Процент ДНК-комет у интактных животных (третья серия эксперимента) составил $1,55 \pm 0,22$. У мышей, получавших этопозид, этот показатель статистически значимо возрастал и составил $2,22 \pm 0,08$. Уровень ДНК – повреждений у мышей, получавших ПГ в сочетании с этопозидом, статистически значимо снижался и составил $1,36 \pm 0,16$ (рис. В/С).

Анализ микропрепаратов клеток семенника (четвертая серия эксперимента) показал, что у животных, получавших растворитель (фон), процент ДНК в хвосте составил $2,32 \pm 0,22$. При введении доксорубина количество ДНК-повреждений в клетках семенника статистически значимо возрастало и составило $3,37 \pm 0,49$. Этот показатель в группе животных, получавших ПГ и доксорубин, статистически значимо снижался и составил $1,63 \pm 0,56$ (рис. Г/Д).

Обсуждение

Защита половых клеток от генотоксических воздействий является важной медицинской задачей с точки зрения сохранения репродуктивного здоровья. Исследования, посвященные поиску новых генопротекторов для зародышевых клеток, в настоящее время проводятся, хотя они пока и не очень многочисленны [17, 18, 19].

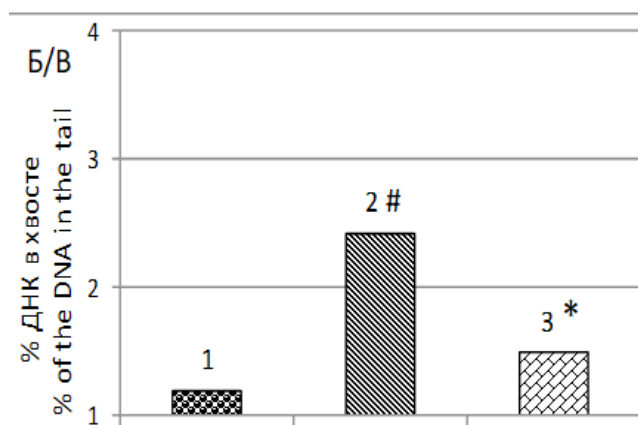
В настоящей работе проведена оценка ДНК-повреждений в тестикулярной ткани экспериментальных животных с помощью метода ДНК-комет (в щелочной версии) [16]. Следует отметить, что при использовании этого метода клеточная суспензия, полученная из гонад, содержит, наряду с зародышевыми клетками, небольшое ко-



1 – Фон (интактные животные, получавшие растворитель простагенина, мыши) / Background (intact animals treated with prostagenin solvent, mice)

2 – Паклитаксел (17 мг/кг) / Paclitaxel (17 mg/kg)

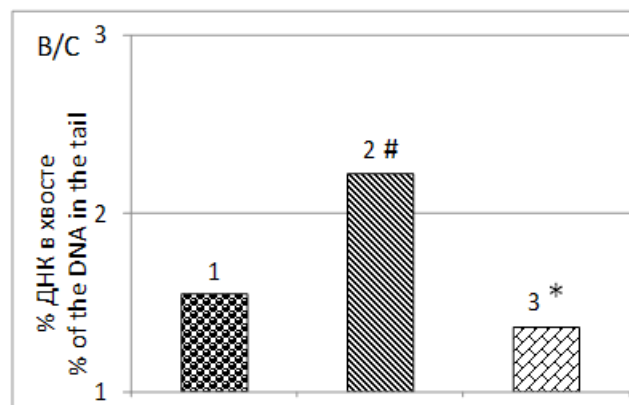
3 – Паклитаксел + Простагенин (23 мг/кг) / Paclitaxel + Prostagenin (23 mg/kg)



1 – Фон (интактные животные, получавшие растворитель простагенина крысы) / Background (intact animals treated with rat prostagenin solvent)

2 – Паклитаксел (7,6 мг/кг) / Paclitaxel (7.6 mg/kg)

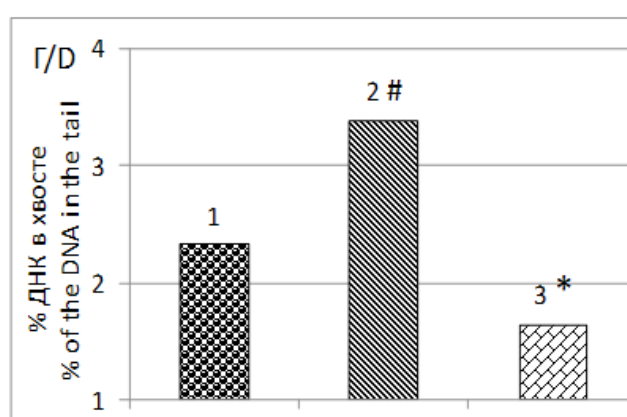
3 – Паклитаксел + Простагенин (10 мг/кг) / Paclitaxel + Prostagenin (10 mg/kg)



1 – Фон (интактные животные, получавшие растворитель простагенина, мыши) / Background (intact animals treated with prostagenin solvent, mice)

2 – Этопозид (60 мг/кг) / Etoposide (60 mg/kg)

3 – Этопозид + Простагенин (23 мг/кг) / Etoposide + Prostagenin (23 mg/kg)



1 – Фон (интактные животные, получавшие растворитель простагенина, мыши) / Background (intact animals treated with prostagenin solvent, mice)

2 – Доксорубин (6 мг/кг) / Doxorubicin (6 mg/kg)

3 – Доксорубин + Простагенин (23 мг/кг) / Doxorubicin + Prostagenin (23 mg/kg)

личество соматических клеток. В связи с этим идет поиск более совершенных версий этого метода [9]. В то же время этот метод имеет достаточно много преимуществ. По сравнению с тестами на доминантную летальность, трансгенную мутацию, наследственную транслокацию и др., он является не слишком трудоемким, дорогостоящим и не требует больших временных затрат. Обращает на себя внимание тот факт, что с помощью метода ДНК-комет выявлена связь между высоким уровнем фрагментации ДНК-спермы и ухудшением качества эмбрио-

нов [6]. В связи с этим он широко используется в токсикологических исследованиях и для поиска новых анти-мутагенов [8, 17, 20].

Результаты настоящего исследования показали, что процент ДНК в хвосте в клетках тестикулярной ткани животных, получавших только цитостатические препараты, статистически значимо возрастал. Наиболее существенное увеличение этого показателя (в 2 раза) выявлялось на фоне введения паклитаксела. Количество ДНК-повреждений в тестикулярной ткани животных, которым вводили

Таблица / Table

Результаты оценки влияние ПР на генотоксические эффекты
The results of the evaluation of the effect of PR on genotoxic effects

A/A – у мышей, получавших паклитаксел / in mice treated with paclitaxel Б/В – у крыс, которым вводили паклитаксел / in rats injected with paclitaxel В/С – у мышей, получавших этопозид / in mice treated with etoposide Г/Д – у мышей, которым вводили доксорубицин / in mice injected with doxorubicin			
Цифры для построения рис. А/А			
Группа / Показатель	Фон	Контроль (паклитаксел)	Паклитаксел + Простагенин
% ДНК комет в семенниках мышей	1,65 ± 0,10	3,28 ± 0,19#	1,86 ± 0,17*
Цифры для построения рис. Б/В			
Группа / Показатель	Фон	Контроль (паклитаксел)	Паклитаксел + Простагенин
% ДНК комет в семенниках крыс	1,20 ± 0,18	2,42 ± 0,67#	1,49 ± 0,38*
Цифры для построения рис. В/С			
Группа / Показатель	Фон	Контроль (этопозид)	Паклитаксел + Этопозид
% ДНК комет в семенниках мышей	1,55 ± 0,22	2,22 ± 0,08#	1,36 ± 0,16*
Цифры для построения рис. Г/Д			
Группа / Показатель	Фон	Контроль (доксорубицин)	Паклитаксел + Доксорубицин
% ДНК комет в семенниках мышей	2,32 ± 0,22	3,37 ± 0,49#	1,63 ± 0,56*

Примечание: Различия статистически значимые при $p \leq 0,05$
– по сравнению с группой интактных животных (фон)
* – по сравнению с группой контрольных животных.
Note: The differences are statistically significant at $p < 0.05$
– compared with the group of intact animals (background)
* – compared with the group of control animals.

этопозид и доксорубицин, возрастало в меньшей степени (на 43–45% соответственно). Используемые в настоящем исследовании индукторы ДНК-разрывов относятся к разным классам антибластомных средств (таксаны, подофиллотоксины, антрациклиновые антибиотики) и имеют различный механизм антипролиферативного действия. В то же время все они являются сильными индукторами окислительного стресса, но каждый из них инициирует образование разных видов свободных радикалов (пакли-

таксел – перекись водорода, этопозид – супероксидный радикал, доксорубицин – перекись водорода + супероксидный радикал) [21, 22, 23]. Но в конечном итоге, так или иначе, каждый из них приводит к активации перекисного окисления липидов [24, 25].
Введение ПГ приводило во всех исследуемых группах к антигенотоксическому эффекту. Степень его выраженности варьировала от 38,5 (паклитаксел, этопозид) до 52% (доксорубицин). Учитывая тот факт, что ПГ обла-

дает антиоксидантными свойствами по отношению к тестикулярной ткани животных [13], механизм его антигенотоксического действия связан, очевидно, со способностью снижать воздействие окислительного стресса. К числу антиоксидантных путей его ДНК-протективной активности принадлежит, по-видимому, его способность к инактивации свободных радикалов. Известно, что изоборнилфенолы имеют высокую константу скорости взаимодействия с пероксидными радикалами [25, 26]. Пероксидные радикалы являются основными инициаторами свободнорадикального окисления, в частности перекисного окисления липидов, и играют ключевую роль в его развитии. Следует отметить, что по этой способности экранированные фенолы превосходят многие другие антиоксиданты. В связи с этим можно с большой долей вероятности предположить, что ПГ ограничивает ПОЛ в тестикулярной ткани экспериментальных животных, которое является одной из основных причин фрагментации ДНК. Показано, что ПГ обладает также способностью активировать системы антиоксидантной защиты клеток тестикулярной ткани [13]. Это является одним из механизмов его ДНК-протективной активности.

Модифицировать процесс мутагенеза могут вещества, влияющие на проницаемость клеточных мембран [17]. Показано, что изоборнилфенолы, к которым отно-

сится ПГ, нормализуют содержание ПОЛ, препятствуя тем самым окислительной модификации мембранных белков [27]. Нельзя исключить и другие механизмы генопротективной активности препарата. Они требуют дальнейшего изучения, но на данном этапе исследований важно отметить, что совокупность экспериментальных данных свидетельствует о перспективности разработки ПГ в качестве антигенотоксического средства для защиты ДНК мужских зародышевых клеток от фрагментации.

Заключение

Поиск средств коррекции ДНК-повреждений зародышевых клеток является крайне актуальной проблемой репродуктивной медицины. Одним из способов, который может быть эффективным в клинических условиях, является применение веществ, обладающих антиоксидантными свойствами. В результате настоящего исследования установлено, что препарат простагенин, принадлежащий к группе экранированных фенолов, оказывает положительное влияние на уровень ДНК-повреждений тестикулярной ткани экспериментальных животных (мышей, крыс), которым вводили генотоксиканты, индуцирующие образование разных видов активных форм кислорода. Степень выраженности фармакологической активности достаточно высокая и варьирует в пределах 38,5–52,0%.

Литература

(п.п. 1; 3; 5–11; 19; 21–26 см. References)

2. Галимова Э.Ф., Громенко И.Д., Галимов Ш.Н. и др. Экзосомальные микроРНК в патогенезе идиопатического мужского бесплодия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(1): 42–8. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.42-48>
4. Агавердиев Б.Н., Асфандияров Ф.Р., Круглов В.А. и др. Антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации сперматозоидов. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2024; 17(2): 26–34. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-26-34>
12. Боровская Т.Г., Камалова С.И., Кучин А.В. и др. Экспериментальная оценка влияния изоборнилфенолов на развитие ДГПЖ и редокс-потенциал клеток предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021; 14(3): 18–26. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26>
13. Боровская Т.Г., Вычужанина А.В., Щемерова Ю.А. и др. Экспериментальная оценка эффективности изоборнилфенолов в модели патоспермии и их влияние на антиоксидантный баланс мужских половых клеток. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2022; 173(6): 697–702. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-6-697-702>
14. Отрикова О.И., Ваизова О.Е., Алиев О.И. и др. Оценка фармакокинетических свойств изоборнилфенолов *in silico*. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020; 35(4): 79–86. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86>
15. Шевченко О.Г., Плюснина С.Н., Буравлев Е.В. и др. Закономерности «структура – гемолитическая активность» производных изоборнилфенолов. *Известия АН. Серия химическая*. 2017; 66(10): 1881–90. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1962-x>
16. Дурнев А.Д., Меркулов В.А., Жанатаев А.К. и др. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К; 2012.
17. Дурнев А.Д. Антимутагенез и антимутагены. *Физиология человека*. 2018; 44(3): 116–37. <https://doi.org/10.7868/S013116461803013X>
18. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Еремина Н.В. *Генетическая токсикология*. М.: ООО «Типография Миттель Пресс»; 2022.
20. Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Маликова А.Д. и др. Антигенотоксическая активность полифенольной композиции Вр-С2 в половых клетках мышей *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2024; 177(3): 310–5. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-3-310-315>
27. Шишкина Л.Н., Бабкин А.Ю., Климович М.А. и др. Изучение антиоксидантных и радиопротекторных свойств изоборнилфенолов при рентгеновском облучении в малой дозе. *Биофизика*. 2019; 64(6): 1200–7. <https://doi.org/10.1134/S000630291906019X>

References

1. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L. et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur. Urol.* 2021; 80(5): 603–20. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>
2. Galimova E.F., Gromenko I.D., Galimov Sh.N. et al. Exosomal microRNAs in the pathogenesis of idiopathic male infertility. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy)*. 2025; 69(1): 42–8. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.42-48> (in Russian)
3. Boeri L., Kandil H., Ramsay J. Idiopathic male infertility – what are we missing? *Arab Journal of Urology*. 2024; 23(3): 215–29 <https://doi.org/10.1080/20905998.2024.2381972>
4. Agaverdiev B.N., Asfandiyarov F.R., Kruglov V.A. et al. Antioxidant therapy in the correction of sperm DNA fragmentation. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya (Experimental and clinical urology)*. 2024; 17(2): 26–34. (in Russian). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2024-17-2-26-34>
5. Aitken R.J., Lewis S.E.M. DNA damage in testicular germ cells and spermatozoa. When and how is it induced? How should we measure it? What does it mean? *Andrology*. 2023; 11(8): 1545–57. <https://doi.org/10.1111/andr.13375>
6. Aitken R.J., Baker M.A. The Role of Genetics and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility A Unifying Hypothesis? *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 581838. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.581838>
7. Wang Y., Fu X., Li H. Mechanisms of oxidative stress-induced sperm dysfunction. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 5(16): 1520835. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1520835>
8. Afsar T., Razak S., Khan M.R., Almajwal A. *Acacia hydasypica* ethyl acetate extract protects against cisplatin-induced DNA damage, oxidative stress and testicular injuries in adult male rats. *BMC Cancer*. 2017; 17: 883. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3898-9>
9. Dirven Y., Eide D.M., Henriksson E.W. et al. Assessing testicular germ cell DNA damage in the comet assay; introduction of a proof-of-concept. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2023; 64(2): 88–104. <https://doi.org/10.1002/em.22527>
10. Noegroho B.S., Siregar S., Tampubolon K.A.G. Antioxidant Supplementation on Sperm DNA Fragmentation and Sperm Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk. J. Urol.* 2022; 48(5): 375–84. <https://doi.org/10.5152/tud.2022.22058>
11. Zhang D., Li M., Shi T. et al. Protective effects of flavonoids on fluoride-induced testicular DNA damage in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2025; 228: 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.047>
12. Borovskaya T.G., Kamalova S.I., Kuchin A.V. et al. Experimental assessment of the effect of isobornylphenols on the development of BPH and the redox potential of prostate cells. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya (Experimental and clinical urology)*. 2021; 14(3): 18–26. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-3-18-26> (in Russian)
13. Borovskaya T.G., Vychuzhanina A.V., Shchemerova Yu.A. et al. Experimental evaluation of the effectiveness of isobornylphenols in the model of pathospermia and their effect on the antioxidant balance of male germ cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022; 173(6): 697–702 <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-6-697-702> (in Russian)
14. Ostrikova O.I., Vaizova O.E., Aliev O.I., et al. Evaluation of the pharmacokinetic properties of isobornylphenols *in silico*. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny (Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine)*. 2020; 35(4): 79–86. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86> (in Russian)
15. Shevchenko O.G., Plyusnina S.N., Buravlev E.V. et al. Structure – hemolytic activity relationship in isobornylphenol derivatives. *Russ. Chem. Bull.* 2017; 66(10): 1881–90. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1962-x> (in Russian)
16. Durnev A.D., Merkulov V.A., Zhanatayev A.K. *Methodical recommendations for the assessment of DNA damage by alkaline gel electrophoresis of individual cells in pharmacological studies. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Ed. Mironov A.N. Moscow: Grif i K. 2012. (in Russian)
17. Durnev A.D. Antimutagens and antimutagens. *Fiziologiya cheloveka*. 2018; 44(3): 116–37. <https://doi.org/10.7868/S013116461803013X> (in Russian)
18. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Eremina N.V. *Genetic toxicology. [Geneticheskaya toksikologiya]*. Moscow: 2022. (in Russian)
19. Alturki H.A., Elsayy H.A., Famurewa A.C. Silymarin abrogates acrylamide-induced oxidative stress-mediated testicular toxicity via modulation of antioxidant mechanism, DNA damage, endocrine deficit and sperm quality in rats. *Andrologia*. 2022; 54(9): e14491. <https://doi.org/10.1111/and.14491>
20. Zhanatayev A.K., Anisina E.A., Malikova A.D. et al. Antigenotoxic activity of polyphenolic BP-C2 composition in germ cells of mice *in vivo*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 177(3): 310–5. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2024-177-3-310-315> (in Russian)
21. Alexandre J., Batteux F., Nicco C. et al. Accumulation of hydrogen peroxide is an early and crucial step for paclitaxel-induced cancer cell death both *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Cancer*. 2006; 119(1): 41–8. <https://doi.org/10.1002/ijc.21685>
22. Valter K., Maximchik P., Abdrakhmanov A. et al. Distinct effects of etoposide on glutamine-addicted neuroblastoma. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020; 77(6): 1197–207. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03232-z>
23. Wagner B.A., Evig C.B., Reszka K.J. et al. Doxorubicin increases intracellular hydrogen peroxide in PC3 prostate cancer cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 2005; 440(2): 181–90. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.06.015>
24. Shimolina L., Gulina A., Khlynova A. et al. Effects of Paclitaxel on Plasma Membrane Microviscosity and Lipid Composition in Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(15): 12186. <https://doi.org/10.3390/ijms241512186>
25. Kewedar S.M.R., Abutaha N. Etoposide Model-Induced Changes in Antioxidant Studies Histological and Ultrastructural Evaluations of Hepatic, Renal, and Cardiac Tissues of Male Rats. *International Journal of Morphology*. 2024; 42(3): 663–72. <https://doi.org/10.4067/s0717-95022024000300663>
26. Alhowail A.H., Bloemer J., Majrashi M. et al. Doxorubicin-induced neurotoxicity is associated with acute alterations in synaptic plasticity, apoptosis, and lipid peroxidation. *Toxicol. Mech. Methods*. 2019; 29(6): 457–66. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.160008>

27. Shishkina L.N., Babkin A.Yu., Klimovich M.A. et al. Study of Antioxidative and Radioprotective Properties of Isobornylphenols under X-Ray Irradiation at Low Dose. *Biophysics*. 2019; 64(6): 1200–7. <https://doi.org/10.1134/S000630291906019X> (in Russian)

Сведения об авторах:

Боровская Татьяна Геннадьевна, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Щемерова Юлия Александровна, кандидат биол. наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Корнеева Екатерина Георгиевна, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Зайко Александра Вячеславовна, лаборант-исследователь лаборатории фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Чижова Александра Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии репродуктивной системы «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: repropharm@yandex.ru

Буравлев Евгений Владимирович, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, e-mail: eugeneburavlev@gmail.com

Чукичева Ирина Юрьевна, доктор хим. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, e-mail: chukichevaiy@mail.ru

Кучин Александр Васильевич, доктор хим. наук, академик РАН, зав. лаб. органического синтеза и химии природных соединений Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, e-mail: kutchin-av@mail.ru

Минакова Мария Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-организационного отдела «НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга», Томский НИМЦ, e-mail: nii@pharmso.ru

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, «НИИ онкологии», Томский НИИ, e-mail: goldbergve@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092

Самбялова А.Ю.¹, Баирова Т.А.¹, Елецкая Т.Л.^{1,2}, Бельских А.В.¹, Беляева Е.В.¹, Ершова О.А.¹, Немчинова Н.В.¹, Плотникова Ю.К.², Рычкова Л.В.¹

Роль полиморфизма гена *CYP3A4* в биотрансформации лекарств у детей при антиретровирусной терапии

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Российская Федерация, Иркутск, ул. Тимирязева, д.16

²ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 664035, Российская Федерация, Иркутск, ул. Спартаковская, д.11

Актуальность. Фермент *CYP3A4* критически важен для метаболизма лопинавира и ритонавира – комбинированных лекарственных препаратов первой линии антиретровирусной терапии у детей. Полиморфизм гена *CYP3A4* детерминирует изменение экспрессии и функциональной активности фермента *CYP3A4*, что приводит к вариативности фармакокинетики лопинавира и ритонавира и, как следствие, к различиям в вирусологическом ответе. **Цель исследования** – оценить концентрации лопинавира/ритонавира и вклад полиморфизма гена *CYP3A4* в вариативность концентрации лопинавира/ритонавира у детей с разной вирусологической эффективностью на фоне антиретровирусной терапии.

Методика. На первом этапе в исследование были включены 184 участника в возрасте от 1 до 18 лет с перинатальной ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию. Проведено однократное измерение концентрации лопинавира и ритонавира с помощью ВЭЖХ-МС. На втором этапе исследования из общей когорты отобрано 48 пациентов, которые по результатам двукратного измерения вирусной нагрузки разделены на две группы: 1-я группа – 32 пациента с неопределяемой вирусной нагрузкой < 50 коп/мл; 2-я группа – 16 пациентов, имеющих вирусную нагрузку > 50 коп/мл, для которых методом секвенирования по Сэнгеру исследована область гена *CYP3A4* размером 956 п.н., регион 21589–22545.

Результаты. Медиана концентрации лопинавира и ритонавира статистически значимо выше в группе детей с вирусологической эффективностью, чем без нее: 5041,9 нг/мл и 3002,5 нг/мл ($p = 0,0007$), 314 нг/мл и 103,24 нг/мл ($p = 0,0004$) соответственно. У пациентов с ВИЧ-инфекцией идентифицированы три полиморфизма гена *CYP3A4*: rs4646437, rs71581995, rs2485880681. Не выявлено статистически значимой ассоциации между носительством определенного генотипа идентифицированных полиморфизмов гена *CYP3A4* и вирусологической эффективностью при одномерной и множественной логистической регрессии, скорректированной по возрасту и полу.

Заключение. Полиморфизмы rs4646437, rs71581995, rs2485880681 гена *CYP3A4* не ассоциированы с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию ингибиторами протеаз.

Ключевые слова: лопинавир; rs4646437; ВИЧ; ген; *CYP3A4*; полиморфизм; дети

Для цитирования: Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Елецкая Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Плотникова Ю.К., Рычкова Л.В. Роль полиморфизма гена *CYP3A4* в биотрансформации лекарств у детей при антиретровирусной терапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 85-95.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.85-95

Для корреспонденции: Самбялова Александра Юрьевна, мл. науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины, e-mail: sambialova95@mail.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Баирова Т.А., Рычкова Л.В.; сбор и обработка материала – Самбялова А.Ю., Елецкая Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В.; подготовка иллюстративного материала – Самбялова А.Ю.; статистическая обработка материала – Самбялова А.Ю.; написание текста – Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В.; редактирование – Баирова Т.А., Рычкова Л.В., Плотникова Ю.К. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы «Геномные и постгеномные технологии оптимизации фармакотерапии как основа персонализированной медицины» № 416-2020-0005.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.08.2025

Принята к печати 05.03.2026

Опубликована 30.06.2026

Sambyalova A.Yu.¹, Bairova T.A.¹, Eleckaya T.L.^{1,2}, Belskikh A.V.¹, Belyaeva E.V.¹, Ershova O.A.¹, Nemchinova N.V.¹, Plotnikova Yu.K.², Rychkova L.V.¹.

The role of polymorphism of the *CYP3A4* gene in biotransformation of drugs in children with antiretroviral therapy

¹Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16, Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

²Irkutsk Regional AIDS Centre, 11, Spartakovskaya str., Irkutsk, 664035, Russian Federation

Background. The enzyme CYP3A4 is critically important for the metabolism of lopinavir and ritonavir, a combined first-line antiretroviral therapy drug in children. Polymorphisms of the *CYP3A4* gene determine changes in the expression and functional activity of the CYP3A4 enzyme, which leads to variability in the pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir and, as a result, to differences in the virological response. **The aim** of the study was to evaluate lopinavir/ritonavir concentrations and the contribution of *CYP3A4* gene polymorphism to lopinavir/ritonavir concentration variability in children with different virological efficacy on the background of antiretroviral therapy.

The methods. At the first stage of the study, 184 participants aged 1–18 years with perinatal HIV infection receiving antiretroviral therapy were included. All study participants underwent a single measurement of lopinavir and ritonavir concentrations using HPLC – MS. At the second stage of the study, 48 patients were selected from the total cohort, who, according to the results of double measurement of viral load, were divided into two groups: group 1 – 32 patients with undetectable viral load < 50 cop/ml; group 2 – 16 patients with a viral load > 50 cop/ml, for whom the region 21 589–22 545 of the *CYP3A4* gene was studied using the Sanger sequencing method.

Results. The median concentrations of lopinavir and ritonavir were significantly higher in the group of children with virological efficacy than without it – 5041.9 ng/ml and 3002.5 ng/ml ($p = 0.001$), 314 ng/ml and 103.24 ng/ml ($p = 0.004$), respectively. Three polymorphisms of the *CYP3A4* gene were identified in patients with HIV infection: rs4646437, rs71581995, rs2485880681. No statistically significant association was found between the carriage of a certain genotype of the identified *CYP3A4* gene polymorphisms with virological efficacy in univariate and multiple logistic regression adjusted for age and gender.

Conclusion. Polymorphisms rs4646437, rs71581995, rs2485880681 of the *CYP3A4* gene are not associated with virological efficacy in children with HIV infection receiving protease inhibitor therapy.

Keywords: lopinavir; rs4646437; HIV; gene; *CYP3A4*; polymorphism; children

For citation: Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Eleckaya T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Plotnikova Yu.K., Rychkova L.V. The role of polymorphism of the *CYP3A4* gene in biotransformation of drugs in children with antiretroviral therapy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 85-95. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.85-95

For correspondence: Alexandra.Yu. Sambyalova, Junior Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. e-mail: sambialova95@mail.ru

Authors' contribution: concept and design of the study – Bairova T.A., Rychkova L.V.; collection and processing of material – Sambyalova A.Yu., Eleckaya T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V.; statistical processing – Sambyalova A.Yu.; text writing – Sambyalova A.Yu., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V.; editing – Bairova T.A., Rychkova L.V., Plotnikova Yu.K. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Information about the authors:

Sambyalova A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Bairova T.A., <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Eleckaya T.L., <https://orcid.org/0000-0001-9201-7288>

Belskikh A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Belyaeva E.V., <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Ershova O.A., <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Nemchinova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-9720-8750>

Plotnikova Yu.K., <https://orcid.org/0000-0003-2912-9118>

Rychkova L.V., <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Financing. The research was supported by search technology «Genomic and postgenomic technologies for optimizing pharmacotherapy as the basis of personalized medicine» No 416-2020-0005.

Conflict of interests. The authors do not declare a conflict of interest.

Received 15.08.2025

Accepted 05.03.2026

Published 30.06.2026

Введение

Печень играет центральную роль в метаболизме ксенобиотиков, обеспечивая около 80% окислительных превращений и более 50% общего клиренса большинства лекарственных средств. Ключевыми медиаторами этих процессов являются ферменты цитохрома P450 (CYP), преимущественно из семейств CYP1, CYP2 и CYP3. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах, кодирующих ферменты цитохромов, способны существенно менять функциональную активность ферментов, модифицируя фармакокинетику препаратов, в том числе биодоступность, безопасность и терапевтическую эффективность [1]. Полиморфизмы могут быть классифицированы на синонимичные, не влияющие на структуру белка, и несинонимичные, приводящие к изменению аминокислотной последовательности и, как следствие, к конформационным или функциональным нарушениям фермента [2].

Особый интерес представляет изоформа фермента CYP3A4, которая участвует в биотрансформации свыше 70% лекарственных средств, применяемых в клинической практике [3]. Фермент CYP3A4 критически важен для метаболизма антиретровирусных препаратов, таких как лопинавир и ритонавир, которые используются в первой линии комбинированной антиретровирусной терапии у детей. Лопинавир подвергается интенсивному печеночному метаболизму с участием CYP3A4, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови. Ритонавир, ингибируя этот фермент, повышает концентрацию лопинавира в плазме [4]. Результаты терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) свидетельствуют о прямой корреляции концентрации лопинавира в плазме крови с уровнем вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции [5].

Полиморфные варианты гена CYP3A4 могут изменять экспрессию и функциональную активность фермента, что приводит к вариабельности фармакокинетики лопинавира и ритонавира и, как следствие, к различиям в вирусологическом ответе. В базе данных GeneCards (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP3A4#snp>) содержится информация о 24 клинически значимых полиморфизмах гена CYP3A4. В базе данных SNP NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) описаны 2 SNP, ассоциированные с лекарственным ответом: rs4646437 и rs2242480.

Полиморфизм rs4646437 гена CYP3A4 (NM_017460.6 (CYP3A4):c.671-202C > T) представляет собой однонуклеотидную замену (C > T/G > A/G > C/G > T) в интронной области. Несмотря на расположение в некодирующей области, rs4646437 может влиять на сплайсинг мРНК

и регуляцию транскрипции, что делает его важным объектом фармакогенетических исследований [6].

Несмотря на значимость фермента CYP3A4 в эффективности и безопасности терапии лекарственными средствами, полиморфизмы гена CYP3A4 остаются малоизученными. Это обусловлено как высокой генетической гетерогенностью популяций, так и недостаточной изученностью распространенности полиморфных вариантов гена CYP3A4 в отдельных регионах мира.

Таким образом, цель данного исследования – оценить концентрации лопинавира/ритонавира и вклад полиморфизма гена CYP3A4 в вариативность концентрации лопинавира/ритонавира у детей с разной вирусологической эффективностью на фоне антиретровирусной терапии.

Методика

На первом этапе исследования участвовали 184 ребенка от 1 до 18 лет с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Образцы крови забирали при плановом посещении ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Иркутска с января 2019 года по март 2022 года. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции у детей (2020 г.), расчет дозы препарата проводился с учетом веса или площади поверхности тела ребенка по формуле Мостеллера (мг/м²). В работе с детьми соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964 г.) в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА, Бразилия). Все дети, участники исследования старше 15 лет, родители (опекуны) детей младше 15 лет информированы о научной направленности исследования и дали свое согласие на участие в совместной работе. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 10.3 от 24.12.2018).

По данным анамнеза, из общей выборки участников исследования 133 ребенка принимали схему терапии, включающую лопинавир и ритонавир в комбинации с зидовудином, ламивудином, абакавиром, тенофовиром или фосфазидом. Всем участникам исследования проведено однократное измерение концентрации лопинавира и ритонавира с помощью валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективной детекцией. По результатам которого, 5 пациентов были исключены из исследования из-за высоких пиковых концентраций препаратов, возникших вследствие присут-

ствия на хроматограмме сигналов от эндогенных компонентов биоматериала, на временах удерживания, сопоставимых со временами удерживания целевых аналитов. Терапевтические диапазоны концентраций, используемые в настоящем исследовании, составляли: для лопинавира 1000–10000 нг/мл [7], для ритонавира 398–1000 нг/мл [8]. Подробное описание участников исследования, методика определения концентрации антиретровирусных препаратов и вирусной нагрузки представлены в нашей предыдущей статье [9].

На втором этапе исследования для проведения секвенирования из общей когорты 128 пациентов, принимающих лопинавир и ритонавир, отобрано 48 пациентов в соответствии со следующими критериями включения и исключения. Критерии включения: 1) возраст 1–17 лет; 2) верифицированный диагноз: перинатальная ВИЧ-инфекция; 3) длительность приёма одной схемы антиретровирусной терапии (АРТ) не менее 6 месяцев до начала исследования и первого измерения уровня вирусной нагрузки; 4) наличие результатов двукратного из-

мерения вирусной нагрузки; 5) концентрация лопинавира по результатам терапевтического лекарственного мониторинга выше 1000 нг/мл; 6) наличие информированного добровольного согласия родителей или законных представителей (для подростков до 15 лет) и подростка старше 15 лет на участие в научном исследовании.

Критерии исключения: 1) возраст < 1 и > 17 лет; 2) отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании; 3) низкая приверженность участника исследования к АРТ по результатам терапевтического лекарственного мониторинга (недетектируемые концентрации лопинавира).

В дальнейшем 48 пациентов по данным двукратного измерения вирусной нагрузки распределены на две группы: 1-я группа – 32 пациента с неопределяемой вирусной нагрузкой < 50 коп/мл (группа вирусологической эффективности); 2-я группа – 16 пациентов, имеющих вирусную нагрузку > 50 коп/мл (группа без вирусологической эффективности). Клиническая характеристика пациентов приведена в **таблице 1**.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика участников исследования, разделенных по вирусологической эффективности

Characteristics of study participants divided by virological efficacy

Показатель / Indicator	1 группа / 1 group n = 32	2 группа / 2 group n = 16	p*
Возраст / Age – Me, [Q1-Q3]	11 [9–12]	11,5 [7–13,2]	0,79
Пол / Sex, n (%) мужской / male женский / female	16(50) 16(50)	6(37,5) 10(62,5)	0,54
Стадия основного заболевания / Stage of HIV Infection, n (%) 2Б 3 4А 4Б	9 (28,13) 16 (50) 6 (18,75) 1 (3,12)	5 (31,25) 7 (43,75) 4 (25) -	0,85
Схема терапии на момент исследования / ART regimen, n (%) LPV/RTV, 3TC, ZDV LPV/RTV, 3TC, ABC LPV/RTV, ABC, TDF LPV/RTV, ABC, PhAZT	14 (43,75) 17 (53,13) 1 (3,12) -	5 (31,25) 10 (62,5) - 1 (6,25)	0,38
Продолжительность терапии (месяцы) / Total duration on ART (months) – Me, [Q1–Q3]	66 [38,2–100]	68 [37,8–109]	0,95
Доза лопинавира, мг/кг / Lopinavir dose, mg/kg	14,6 [12,9–16,4]	14,6 [13,6–17,2]	0,56

Примечание. Критерий χ^2 и U-критерий Манна – Уитни использован для сравнения групп * – $p < 0,05$. LPV/RTV- лопинавир/ритонавир, 3TC – ламивудин, ZDV – зидовудин, ABC – абакавир, TDF – тенофовир, PhAZT – фосфазид.

Note. The χ^2 test and Mann – Whitney U-test were used to compare groups * – $p < 0.05$. LPV/RTV – lopinavir/ritonavir, 3TC – lamivudine, ZDV – zidovudine, ABC – abacavir, TDF – tenofovir, PhAZT – phosphazide.

Сравниваемые группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, стадии основного заболевания, схеме терапии на момент исследования, продолжительности терапии в месяцах и дозе лопинавира в мг/кг.

Выделение ДНК

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлась геномная ДНК, экстракцию которой проводили из 100 мкл цельной венозной крови. Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6%-й раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73). Для выделения ДНК использовали наборы реагентов «ДНК-сорб-В» (ООО «НекстБио», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Амплификация

Методом секвенирования по Сэнгеру определили нуклеотидную последовательность фрагмента гена *CYP3A4* размером 956 п.н. регион 21589–22545, включающий полиморфизм rs4646437 (рис. 1).



Рис. 1. Ген *CYP3A4* (NCBI Reference Sequence: NG_008421.1). Красным цветом выделена область гена *CYP3A4* секвенированная по Сэнгеру.

Fig. 1. The *CYP3A4* Gene (NCBI Reference Sequence: NG_008421.1). The Sanger sequenced region of the *CYP3A4* gene is highlighted in red.

Праймеры для обогащения целевых областей гена *CYP3A4* синтезированы в ЗАО «Евроген» согласно опубликованным последовательностям 3'TTGAGCTTCAGATTATGATTTGGG'5 и 3'CTGGCTATCATGTGAGATGGC'5 [10]. Нарработку целевой последовательности проводили с помощью ПЦР. Для амплификации использовали наборы реагентов «5X ScreenMix», «SNPdetect полимеразы» (ЗАО «Евроген», Россия) и амплификатор («Eppendorf Mastercycler Gradient», Германия). Условия ПЦР-амплификации включали начальную стадию денатурации при 95 °C в течение 1 минуты. Далее проводили 40 циклов: денатурация – 30 с при 94 °C, отжиг – 30 с при различных температурах для каждого праймера, а также элонгация в течение 2,30 мин при 72 °C, с окончательным удлинением при 72 °C в течение 10 мин. Реакцию ПЦР проводили в объеме 10 мкл с использованием следующей реакционной смеси: 2 мкл 5X ScreenMix, 5,2 мкл стерильной воды и 0,4 мкл каждого праймера в концентрации 5 мкМ и 2,0 мкл ДНК. Качество продуктов ПЦР и отсутствие димеров праймеров проверяли электрофорезом в 1,2% агарозном геле. Затем полученные продук-

ты использовали в качестве матриц для реакций секвенирования.

Секвенирование ДНК

Полученные ПЦР-продукты очищали при помощи электрофореза в 1,2% агарозном геле, целевой фрагмент вырезали из геля, а затем секвенировали обе цепи с использованием набора Brilliant Dye® Terminator v3.1 («NimaGen», Netherlands). Смесь для реакции секвенирования содержала 1 мкл Big Dye (NimaGen), 3,86 мкл деионизированной воды, 1,5 мкл BigDye® Terminator Buffer 5X1 (NimaGen), 0,64 мкл 5 мкМ праймера и 3 мкл очищенного ПЦР – продукта; общий объем 10 мкл. Условия секвенирования были следующими: один цикл при 96 °C – 1 мин и 25 циклов (96 °C – 10 с, 50 °C – 5 с, 60 °C – 4 мин). Продукты секвенирования очищали с помощью набора D-Pure™ Dye Terminator Cleanup («NimaGen», Netherlands) и проводили секвенирование на анализаторе («НА-НОФОР 05» Синтол, Россия).

Статистические методы

Для статистического анализа использовали следующие функции из библиотеки stats в R: fisher.test для точного критерия Фишера, wilcox.test для U-критерия Манна-Уитни, chisq.test для χ^2 -критерия при сравнении двух групп. Библиотеку HardyWeinberg Харди – Вайнберга (HWE) для проверки равновесия. Для поиска ассоциации генотипов полиморфизмов гена *CYP3A4* с вирусологической эффективностью использовали однофакторный логистический регрессионный анализ. Все факторы $p \leq 0,2$ были протестированы с помощью многофакторной логистической регрессии для расчёта скорректированных отношений, шансов, с учётом возраста и пола, чтобы минимизировать сопутствующие ошибки независимых переменных для вирусологической эффективности. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым для вирусологической эффективности при условии, что значения 95% ДИ не пересекали 1. Значение ОШ в интервале 0 – 1 соответствует снижению риска, ОШ более 1 – увеличению риска, ОШ равно 1 – отсутствию эффекта.

Анализ данных секвенирования

После секвенирования хроматограммы с анализируемых ДНК содержали 4 линии, каждая из которых образовывала высокий пик, соответствующий определенному нуклеотиду. Данные хроматограммы обрабатывались с помощью программы UGENE (<http://ugene.unipro.ru/download.html>). Исходные хроматограммы прямой и обратной последовательностей для каждого образца были обработаны и выровнены по эталонной последовательности гена CYP3A4 (запись в GenBank NG_008421.1). Затем варианты сравнивались с базой данных SNP NCBI (dbSNP; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) и браузером «1000 геномов» (<https://www.internationalgenome.org/1000-genomes-browsers/index.html>) для идентификации известных и новых полиморфизмов.

Результаты

На первом этапе исследования определены концентрации лопинавира и ритонавира в плазме крови у 128 участников исследования, получающих данные препараты. Показана высокая вариативность концентрации ингибиторов протеаз лопинавира и его бустера ритонавира: концентрация лопинавира в целевом терапевтическом диапазоне (1000–10000 нг/мл) в плазме крови регистрировалась у 86 детей (67,2%), у 33 (25,8%) детей концентрация лопинавира была ниже терапевтического коридора; концентрация ритонавира детектирована в пределах терапевтического коридора (398–1000 нг/мл) у 35 (27,3%) детей, у 81 (63,3%) ребенка выявлены субтерапевтические концентрации ритонавира (рис. 2).

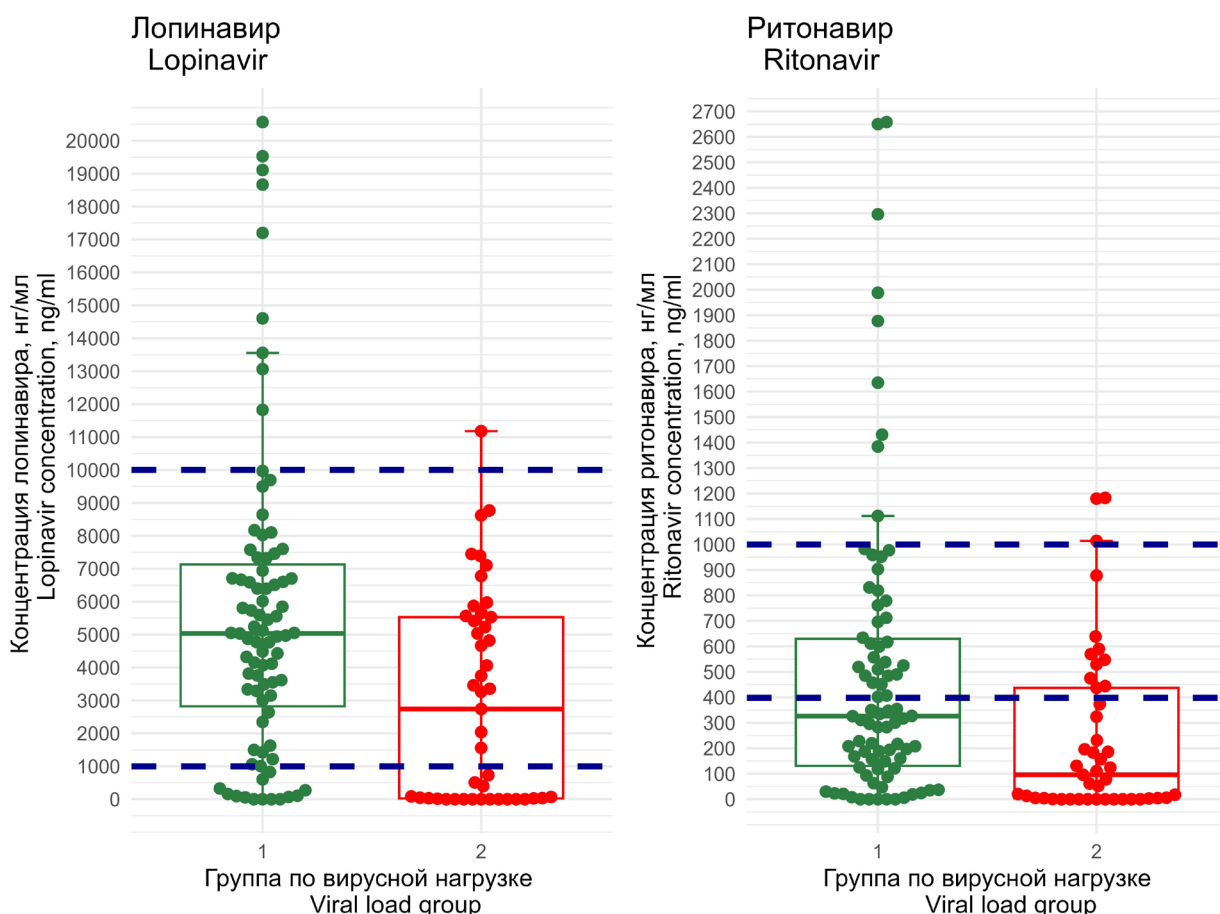


Рис. 2. Распределение концентрации лопинавира и ритонавира в двух группах по вирусной нагрузке. 1-я группа $n = 83$ (вирусологическая эффективность), 2-я группа $n = 45$ (без вирусологической эффективности).

Fig. 2. Distribution of lopinavir and ritonavir concentrations in two groups by viral load. Group 1 $n = 83$ (virological efficacy), Group 2 $n = 45$ (no virological efficacy).

Проведена оценка концентраций ингибиторов протеазы в двух анализируемых группах сравнения по вирусологической эффективности. Медианы концентрации лопинавира 5041,9 нг/мл и ритонавира 314 нг/мл статистически значимо выше в группе детей с вирусологической эффективностью, чем в группе без нее 3002,5 нг/мл и 103,2 нг/мл ($p = 0,0007$ и $p = 0,0004$) соответственно. При этом у 13 (15,9%) детей детектированы субтерапевтические концентрации лопинавира в группе с вирусологической эффективностью и у 20 (43,5%) – в группе без вирусологической эффективности.

На следующем этапе методом прямого секвенирования по Сэнгеру исследована область гена *CYP3A4* с последующим программным анализом. Идентифицированные последовательности соответствуют эталонной референсной последовательности гена *CYP3A4* (область 21 589–22 545). В результате биоинформатической обработки участка гена *CYP3A4* идентифицированы 3 полиморфизма, ранее зарегистрированные в базе данных NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Результаты распределения частот генотипов, альтернативного аллеля и соответствие закону Харди-Вайнберга представлены в **таблице 2**.

Распределение частот генотипов по всем изученным полиморфизмам соответствовало закону Харди-Вайнберга. Частота альтернативного *T*-аллеля rs4646437 соста-

вила 27,78% в исследуемой выборке. По двум полиморфизмам rs71581995 и rs2485880681 гена *CYP3A4* частота альтернативных аллелей *A* и *C* в исследуемой когорте составила 11,36% и 34,88% соответственно.

На следующем этапе провели анализ ассоциации идентифицированных полиморфизмов гена *CYP3A4* с вирусологической эффективностью у детей на фоне антиретровирусной терапии (**табл. 3**).

Не выявлено статистически значимой ассоциации между носительством определенных генотипов идентифицированных полиморфизмов гена *CYP3A4* с вирусологической эффективностью при одномерной логистической регрессии; кроме того, для rs4646437 не выявлено статистически значимой ассоциации при множественной логистической регрессии, скорректированной по возрасту и полу. Также не обнаружено статистически значимых различий в концентрации лопинавира у носителей разных генотипов rs4646437 гена *CYP3A4* ($p = 0,6768$; **рис. 3**).

Обсуждение

Целью антиретровирусной терапии является снижение заболеваемости, смертности и улучшение качества жизни людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, за счет вирусной супрессии, что позволяет отсрочить или предотвратить развитие иммуносупрессии. Организацией Объ-

Таблица 2 / Table 2

Распределение частот генотипов и альтернативного аллеля полиморфизмов гена CYP3A4 у детей с ВИЧ-инфекцией
Distribution of genotype frequencies and the alternative allele of polymorphisms of the gene CYP3A4 in children with HIV infection

Полиморфизм Polymorphism	Локация Location	Частота генотипа Genotype frequency n, (%)			χ^2	HWE- <i>p</i>	Частота аллеля Allele frequency, v, %
rs4646437	интрон intron	CC	CT	TT	3,375	0,066	T
		21 (46,67)	23 (51,11)	1 (2,22)			27,78
rs71581995	интрон intron	TT	TA	AA	0,723	0,395	A
		34 (77,27)	10 (22,73)	0			11,36
rs2485880681	интрон intron	TT	TC	CC	3,451	0,063	C
		21 (48,84)	14 (32,56)	8 (18,6)			34,88

Примечание. *n* – численность носителей генотипа, *v* – частота минорного аллеля (%), χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, HWE-*p* – уровень статистической значимости соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов по закону Харди-Вайнберга.

Note. *n* – number of genotype carriers, *v* – frequency of the minor allele (%), χ^2 – is used to assess the compliance of the observed distribution of genotypes with the expected one, HWE-*p* – level of statistical significance of the compliance of the observed distribution of genotype frequencies according to the Hardy-Weinberg equilibrium distribution.

Таблица 3 / Table 3

Ассоциации между полиморфизмами гена CYP3A4 и вирусологической эффективностью у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией
Associations between polymorphisms of the CYP3A4 gene and virological efficacy in children and adolescents with HIV infection

Характеристика / Characteristic	1 группа / 1 group	2 группа / 2 group	*ОШ (95%ДИ) / *OR (95% CI)	Р	**ОШ (95% ДИ) **OR (95% CI)	Р
Возраст / age, Me [Q1-Q3]	11 [9–12]	11,5 [7–13,2]	1,05 (0,86–1,29)	0,6	1,08 (0,89–1,34)	0,4
Пол / sex, n (%) женский / female мужской / male	16 (50) 16 (50)	6 (37,5) 10 (62,5)	- 0,64 (0,18–2,21)	0,5	- 0,81 (0,21–3,06)	0,8
rs4646437, n (%) CC CT, TT	16 (55,17) 13(44,83)	5 (31,25) 11 (68,75)	- 2,71(0,77–10,5)	0,13	- 2,89 (0,77–12,1)	0,13
rs71581995, n (%) AA AT	22 (73,33) 8 (26,67)	12 (85,71) 2 (14,29)	- 0,46 (0,06–2,20)	0,4	-	
rs2485880681, n(%) AA AG GG	13 (44,83) 10 (34,48) 6 (20,69)	8 (57,14) 4 (28,57) 2 (14,29)	- 0,65 (0,14–2,72) 0,54 (0,07–3,06)	0,6 0,5	-	

Примечание. n – численность носителей генотипа, *ОШ – отношение шансов при одномерной логистической регрессии, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости, **ОШ – отношение шансов при множественной логистической регрессии, скорректированное по возрасту и полу.
Note. n – number of genotype carriers, *OR – odds ratio in univariate logistic regression, 95% CI – 95% confidence interval, p – level of statistical significance, **OR – odds ratio in multiple logistic regression, adjusted for age and gender.

единенных Наций для людей, живущих с ВИЧ/СПИД, установлен принцип 90/90/90, т.е. не менее 90% должны знать о своем диагнозе, не менее 90% должны принимать антиретровирусную терапию и не менее 90% на фоне антиретровирусной терапии должны иметь эффективную вирусную супрессию, т.е. неопределяемую вирусную нагрузку. В представленном исследовании показано, что в группе детей без вирусологической эффективности у большинства пациентов регистрировались субтерапевтические концентрации лопинавира. Медиана концентрации лопинавира значимо выше в группе детей, достигших вирусологической эффективности, что сопоставимо с данными Durant J. (2000 г.) о прямой корреляционной зависимости концентраций ингибиторов протеаз в плазме крови от уровня вирусной нагрузки [5]. При неоптимальных концентрациях препарата репликация ВИЧ увеличивает риск развития лекарственной устойчивости, ограничивая в будущем использование антиретровирусных препаратов [11]. Одним из факторов выявления неоптимальных концентраций препаратов в плазме крови у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, является низкая комплаентность: у каждого второго ре-

бенка с субтерапевтическими концентрациями лопинавира выявлены следовые концентрации изучаемого антиретровирусного препарата. В связи с этим применение ТЛМ может быть оправдано в клинической практике у детей с низкой приверженностью к терапии как ресурс для объективной оценки их комплаентности. Наши данные согласуются с результатами Cattaneo D. и Gervasoni C. (2024 г.) о целесообразности терапевтического лекарственного мониторинга при АРТ в отдельных клинических случаях, в частности для оценки соблюдения пациентом режима лечения и/или для оценки межлекарственного взаимодействия [12]. Своевременное начало и строгое соблюдение АРТ способствуют эффективному подавлению вирусной репликации, предотвращают накопление вирусных частиц в клетках и поддерживают иммунную функцию, что является критически важным для обеспечения нормального роста и развития ВИЧ-инфицированных детей [13–15].
Наши данные демонстрируют значительную межиндивидуальную вариабельность концентраций лопинавира, которая может быть обусловлена как различиями во времени приема препарата, так и индивидуальны-

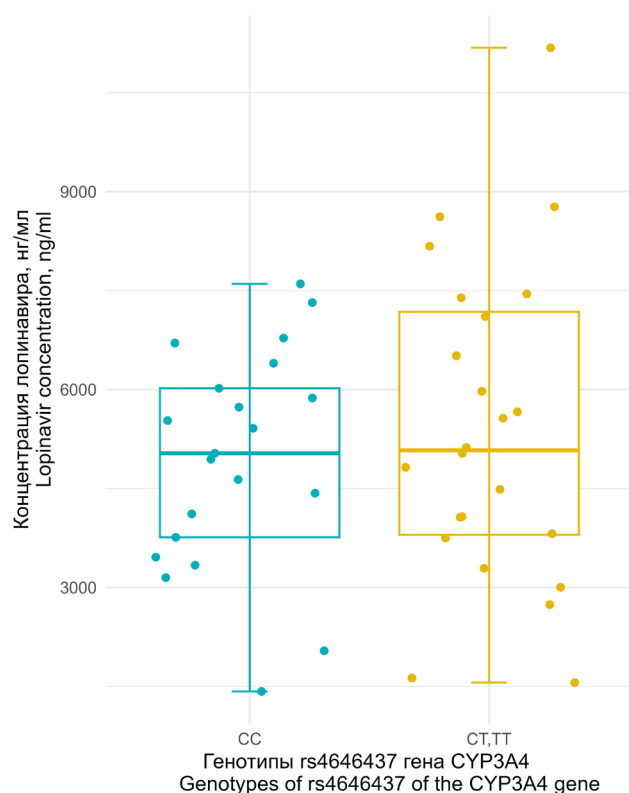


Рис. 3. Распределение концентрации лопинавира у разных носителей генотипа rs4646437 гена CYP3A4.

Fig. 3. Distribution of lopinavir concentrations in different carriers of the rs4646437 genotype of the CYP3A4 gene.

ми особенностями его метаболизма, опосредованными активностью фермента CYP3A4. В нашем исследовании частота альтернативного T-аллеля rs4646437 гена CYP3A4 составила 27,78%. Показано, что распространенность T-аллеля широко варьирует в популяциях мира – от 83,1% в африканских популяциях до 10,8% в европейской популяциях (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4646437>).

По результатам собственных исследований не показано значимых ассоциаций между идентифицированными полиморфизмами rs4646437, rs71581995,

rs2485880681 гена CYP3A4 и вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию ингибиторами протеаз. Полиморфизм rs4646437 является одним из наиболее изученных полиморфизмов гена CYP3A4. Большинство работ указывают на снижение экспрессии гена CYP3A4 при наличии альтернативного TT-генотипа rs4646437 [16–18]. Именно T-аллель ассоциирован с пониженной транскрипционной активностью гена, что может уменьшать количество синтезируемого фермента, что в свою очередь приводит к увеличению системного воздействия лекарственных препаратов и повышению риска их токсичности [19]. Более того, у пациентов с генотипом TT наблюдается увеличение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») лопинавира [20].

Таким образом, показана высокая вариабельность концентрации лопинавира у детей, живущих с ВИЧ-инфекцией; у некоторых пациентов значения находятся за пределами рекомендованного терапевтического диапазона. У детей с субтерапевтическими концентрациями очень высока вероятность развития лекарственной неэффективности. Концентрации, выходящие за пределы терапевтического диапазона, указывают на необходимость коррекции дозы на основе терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации лечения. Не выявлено значимых ассоциаций между полиморфными вариантами rs4646437, rs71581995, rs2485880681 гена CYP3A4 и вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию ингибиторами протеазы.

Ограничения нашего исследования:

1. небольшой размер выборки;
2. отсутствие оценки мутаций вируса, способных вызывать устойчивость к лекарственным препаратам;
3. приверженность в исследовании оценивалась с помощью однократного определения концентрации препаратов в плазме крови, что подтверждает факт приема препарата, но не его регулярность;
4. не учитывалось время приема препарата;
5. отсутствие информации об этнической принадлежности детей, участвовавших в исследовании.

Литература

(п.п. 1–8; 10–14; 16–20 см. References)

9. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л. и др. Вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии и связанные с ней социальные и клинические факторы у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии*. 2022; 14(5): 51–9. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59>
15. Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Марьян А.Ю., Колесникова Л.И. ВИЧ и беременность: реалии XXI века. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(2): 10–17. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220202>

Reference

1. Zhao M., Ma J., Li M. et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(23): 12808. <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>
2. Shastri B.S. SNPs in disease gene mapping, medicinal drug development and evolution. *J. Hum. Genet.* 2007; 52(11): 871–80. <https://doi.org/10.1007/s10038-007-0200-z>
3. Abdelazim A.A., Maged M., Abdelmaksoud A.I., Hassanein S.E. In-silico screening and analysis of missense SNPs in human CYP3A4/5 affecting drug-enzyme interactions of FDA-approved COVID-19 antiviral drugs. *Sci. Rep.* 2025; 15(1): 2153. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85595-x>
4. Sham H.L., Betebenner D.A., Herrin T. et al. Synthesis and antiviral activities of the major metabolites of the HIV protease inhibitor ABT-378 (Lopinavir) [published correction appears in *Bioorg Med Chem Lett.* 2004 May 17; 14(10): 2695]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001; 11(11): 1351–3. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(01\)00243-8](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00243-8)
5. Durant J., Clevenbergh P., Garraffo R. et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS.* 2000; 14(10): 1333–9. <https://doi.org/10.1097/00002030-200007070-00005>
6. He H.R., Sun J.Y., Ren X.D. et al. Effects of CYP3A4 polymorphisms on the plasma concentration of voriconazole. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 34(4): 811–9. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2294-5>
7. Crommentuyn K.M., Kappelhoff B.S., Mulder J.W. et al. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 60(4): 378–89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x>
8. Habler K., Brügel M., Teupser D. et al. Simultaneous quantification of seven repurposed COVID-19 drugs remdesivir (plus metabolite GS-441524), chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir, ritonavir, favipiravir and azithromycin by a two-dimensional isotope dilution LC-MS/MS method in human serum. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2021; 196: 113935. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113935>
9. Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L. et al. Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV. *Journal Infectology.* 2022; 14(5): 51–9. (In Russian) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59>
10. Berno G., Zaccarelli M., Gori C. et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC. Med. Genet.* 2014; 15(1): 76. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-76>
11. Waalewijn H., Turkova A., Rakhmanina N. et al. Optimizing Pediatric Dosing Recommendations and Treatment Management of Antiretroviral Drugs Using Therapeutic Drug Monitoring Data in Children Living With HIV. *Ther. Drug. Monit.* 2019; 41(4): 431–43. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000637>
12. Cattaneo D., Gervasoni C. Therapeutic drug monitoring of antiretroviral therapy: current progresses and future directions. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2024; 17(7): 579–87. <https://doi.org/10.1080/17512433.2024.2363847>
13. Petrova A., Vaniarkina A., Plotnikova Yu. et al. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104(Supl. 3): A4. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.9>
14. Shugaeva S., Petrova A., Vaniarkina A., Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104(Supl. 3): A143. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-epa.329>
15. Rashidova M.A., Sholokhov L.F., Marianian A.Yu., Kolesnikova L.I. HIV and pregnancy: realities of XXI century. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2022; 42(2): 10–7. (In Russian) <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220202>
16. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013; 138(1): 103–41. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
17. Durand P., Debray D., Kolaci M. et al. Tacrolimus dose requirement in pediatric liver transplantation: influence of CYP3A5 gene polymorphism. *Pharmacogenomics.* 2013; 14(9): 1017–25. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.87>
18. Lamba V., Panetta J.C., Strom S., Schuetz E.G. Genetic predictors of interindividual variability in hepatic CYP3A4 expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 332(3): 1088–99. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.160804>
19. Klein K., Thomas M., Winter S. et al. PPARA: a novel genetic determinant of CYP3A4 *in vitro* and *in vivo*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 91(6): 1044–52. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.336>
20. Arab-Alameddine M., Di Iulio J., Buclin T. et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 85(5): 485–94. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.271>

Сведения об авторах:

Самбялова Александра Юрьевна, мл. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: sambialova95@mail.ru

Баирова Татьяна Ананьевна, д-р мед. наук, зав. лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: tbairova38@mail.ru

Елецкая Татьяна Леонидовна, аспирант, НЦ ПЗСРЧ, инфекционист ИОЦ СПИД, e-mail: vodnay.stihiay@gmail.com

Бельских Алексей Владимирович, канд. хим. наук, инженер лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: alex590750@yandex.ru

Беляева Елена Владимировна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: belyeva_irk@mail.ru

Ершова Оксана Александровна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: oksana111088@mail.ru

Немчинова Надежда Владимировна, лаборант-исследователь лаб. персонализированной медицины, НЦ ПЗСРЧ, e-mail: nemchinova.nad@gmail.com

Плотникова Юлия Кимовна, канд. мед. наук, главный врач ИОЦ СПИД, e-mail: aids@aids38.ru

Рычкова Любовь Владимировна, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор НЦ ПЗСРЧ, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092.9/616-09.19

Ордашев Х.А.¹, Болевич С.Б.², Цымбал А.А.², Болевич С.С.², Явлиева К.Х.², Костич М.Ж.²,
Морган Б.И.², Гончакова И.В.², Яковлевич В.³, Селифанов А.А.², Галимов К.Ш.²

Патогенетическое обоснование коморбидности сердечно-сосудистой системы при апикальном периодонтите в эксперименте

¹ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, 367012, Республика Дагестан, Махачкала, площадь Ленина, д. 1

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³Кафедра физиологии Факультета медицинских наук Университета, Крагуевац (Сербия), Светозара Марковића 69, 34000 Крагуевац

Введение. Апикальный периодонтит представляет собой распространенную проблему здоровья, связанную с ухудшением общего состояния организма, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследования показывают, что воспалительные процессы при периодонтите могут усугублять системные заболевания, включая патологии сердца. Однако механизмы этой взаимосвязи остаются недостаточно изученными. **Цель исследования** – изучить влияние апикального периодонтита на функцию изолированного сердца крыс с экспериментальным СД2 и без него, используя модель ретроградной перфузии по Лангендорфу.

Методика. В исследовании использовали 48 крыс-самцов линии Вистар, разделенных на 4 группы: контроль (нормогликемия без периодонтита), периодонтит (нормогликемия с периодонтитом), СД2 (без периодонтита) и СД2 + периодонтит. СД2 моделировали диетой с высоким содержанием жиров и инъекцией стрептозоцина. Периодонтит индуцировали механическим воздействием на пульпу моляров. Функцию сердца оценивали *ex vivo* с помощью аппарата Лангендорфа, измеряя кардиодинамические параметры: $dp/dt \max$, $dp/dt \min$, систолическое и диастолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, ДДЛЖ), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и коронарный кровоток (КК).

Результаты. Группа СД2 + периодонтит показала значительное увеличение $dp/dt \max$ и СДЛЖ, снижение $dp/dt \min$ и ЧСС по сравнению с другими группами. Наибольшие нарушения коронарного кровотока наблюдались при комбинации СД2 и периодонтита. Гистопатологический анализ выявил выраженные воспалительные и гипертрофические изменения в ткани сердца у крыс с СД2 и периодонтитом.

Заключение. Апикальный периодонтит усугубляет функциональные и структурные нарушения сердца у крыс с СД2, что подтверждает взаимосвязь между хроническим воспалением полости рта и сердечно-сосудистыми осложнениями при диабете. Результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований для разработки кардиопротекторных стратегий у пациентов с коморбидными состояниями.

Ключевые слова: апикальный периодонтит; крысы-самцы; коронарный кровоток; функция сердца

Для цитирования: Ордашев Х.А., Болевич С.Б., Цымбал А.А., Болевич С.С., Явлиева К.Х., Костич М.Ж., Морган Б.И., Гончакова И.В., Яковлевич В., Селифанов А.А., Галимов К.Ш. Патогенетическое обоснование коморбидности сердечно-сосудистой системы при апикальном периодонтите в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 96-106.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.96-106

Участие авторов: концепция и дизайн работы – Ордашев Х.А.; сбор данных, анализ и интерпретация данных – Болевич С.Б., Цымбал А.А., Болевич С.С., Селифанов А.А.; написание статьи – Ордашев Х.А., Яковлевич В.; редактирование статьи – Костич М.Ж., Морган Б.И., Гончакова И.В., Галимов К.Ш.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Галимов Камилль Шамильевич, e-mail: kamil9819@mail.ru

Финансирование: нет

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.06.2025

Принята к печати 08.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Ordashev Kh.A.¹, Bolevich S.B.², Tsymbal A.A.², Bolevich S.S.², Yavlieva K.Kh.², Kostic M.Zh.², Morgan B.I.², Gonchakova I.V.², Jakovljević V.³, Selifanov A.A.², Galimov K.Sh.²

Pathogenetic justification of cardiovascular comorbidity in apical periodontitis in an experiment

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 367012, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenin Square, 1

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

³Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac (Serbia)

Introduction. Apical periodontitis is a common health problem associated with a deterioration in the overall condition of the body, especially in patients with type 2 diabetes (T2D) and cardiovascular diseases. Studies have shown that inflammatory processes in periodontitis can exacerbate systemic diseases, including heart conditions. However, the mechanisms behind this relationship remain poorly understood.

Methods. The study used 48 male Wistar rats divided into 4 groups: control (normoglycemia without periodontitis), periodontitis (normoglycemia with periodontitis), DM2 (without periodontitis), and DM2+periodontitis. DM2 was modeled by a high-fat diet and streptozotocin injection. Periodontitis was induced by mechanical stimulation of the molar pulp. The heart function was assessed ex vivo using the Langendorff apparatus by measuring the following cardiodynamic parameters: dp/dt max, dp/dt min, systolic and diastolic pressure in the left ventricle (SLV, DLV), heart rate (HR), and coronary blood flow (CBF).

Results. The group of SD2+periodontitis showed a significant increase in dp/dt max and LVSD, a decrease in dp/dt min and HR compared to other groups. The greatest disturbances of coronary blood flow were observed in the combination of SD2 and periodontitis. Histopathological analysis revealed pronounced inflammatory and hypertrophic changes in the heart tissue in rats with SD2 and periodontitis.

Conclusion. Apical periodontitis exacerbates functional and structural heart disorders in rats with T2DM, which confirms the relationship between chronic oral inflammation and cardiovascular complications in diabetes. The results highlight the need for further research to develop cardioprotective strategies in patients with comorbid conditions.

Keywords: apical periodontitis; male rats; coronary blood flow; and heart function

For citation: Ordashev Kh.A., Bolevich S.B., Tsymbal A.A., Bolevich S.S., Yavlieva K.Kh., Kostic M.Zh., Morgan B.I., Gonchakova I.V., Jakovljević V., Selifanov A.A., Galimov K.Sh. Pathogenetic justification of cardiovascular comorbidity in apical periodontitis in an experiment. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 96-106. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.96-106

Author's contribution: concept and design of the work – Ordashev Kh. data collection, analysis and interpretation of data Bolevich S.B., Tsymbal A.A., Bolevich S.S., Selifanov A.A.; writing of the article – Ordashev Kh., Jakovljević V., editing of the article – Kostic M.Zh., Morgan B.I., Gonchakova I.V., Galimov K.Sh. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Galimov Kamil Sh., candidate of Medical Sciences, assistant at the Department of Pathological Physiology at Sechenov University, e-mail: Kamil9819@mail.ru

Information about the authors:

Ordashev Kh.A., <https://orcid.org/0000-0002-4290-2665>

Bolevich S.B., <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Tsymbal A.A., <https://orcid.org/0000-0002-4947-7446>

Bolevich S.S., <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Yavlieva K.Kh., <https://orcid.org/0009-0000-1082-3041>

Morgan B.I., <https://orcid.org/0000-0001-8818-1317>

Jakovljević V., <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Selifanov A.A., <https://orcid.org/0009-0006-8830-3533>

Galimov K.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 30.06.2025

Accepted 08.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Апикальный периодонтит является широко распространенной проблемой здравоохранения, которая все чаще связана с ухудшением общего состояния здоровья населения [1, 2]. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания являются одними из наиболее частых коморбидных заболеваний, ассоциированных с развитием и прогрессированием верхушечного периодонтита [3, 4–6]. Распространенность апикального периодонтита хотя бы одного зуба у пациентов с СД 2 типа, по данным современной литературы, составляет 75%, тогда как у пациентов с нормогликемией – 62%. Коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний и патологии ЧЛЮ, в частности, апикального периодонтита, составляет 57% [2].

Одними из ведущих патогенетических механизмов коморбидной ассоциации сердечно-сосудистой системы и воспалительных заболеваний периодонта являются РАМР-ассоциированный синтез провоспалительных цитокинов, длительная цитокинемия и поддержание низкоинтенсивного воспаления [7, 8]. В частности, предсуществующие и вновь образующиеся медиаторы воспаления играют ключевую роль в формировании и прогрессировании апикального периодонтита и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Бактерии и/или их продукты могут диффундировать из периапикальной ткани в различные васкуляризированные области, включая эндокард [1]. Кроме того, системное воспаление, усиливающееся при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, действует и на периапикальные ткани, усиливая воспалительную реакцию и увеличивая резорбцию альвеолярной костной ткани [9]. Апикальный периодонтит может влиять на прогрессирование атеросклероза за счет увеличения толщины оболочки интимы сонной артерии и уровня триглицеридов, особенно когда возбудителем апикального периодонтита является *Porphyromonas gingivalis* [10]. В нескольких крупных клинических исследованиях сообщалось о статистически значимых потенциальных индикаторах риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с воспалением в полости рта, таким как апикальный периодонтит [8, 11–14]. При этом нарушения гликемии (предиабет, сахарный диабет 2 типа) являются утяжеляющим сопутствующим фоном, которые поддерживают низкоинтенсивное воспаление, снижают иммунный статус организма, изменяют микробиом полости рта и качества слюны.

Целью исследования – изучить и сравнить влияния апикального периодонтита на функцию изолированного сердца крыс-самцов с СД 2 типа и без него в эксперименте.

Методика

Все эксперименты и анализы проводились в строгом соответствии с Европейской директивой 2010/63/ЕС о благополучии лабораторных животных, Директивой Совета Европейских сообществ (86/609/ЕЕС) и принципами надлежащей лабораторной практики. Для проведенных исследований использовали 48 крыс-альбинов линии Вистар, которые были получены из вивария Военно-медицинской академии (Белград, Сербия); самцы в возрасте 6 недель со средней массой тела 200 ± 20 г. Экспериментальных животных содержали в соответствии с установленными условиями. Животные были предварительно акклиматизированы, т.е. помещались в клетки сроком на 7 дней с целью адаптации к новой среде. После акклиматизации животные были помещены в полипропиленовые клетки (размеры $15 \times 30 \times 40$ см, наполненные белой сосновой стружкой) с циклом свет-темнота 12–12 часов, начало света в 7:00, температура воздуха в лаборатории – $(22 \pm 2^\circ\text{C})$ и относительная влажность воздуха – 45–55%. После адаптации к новой среде крыс-самцов случайным образом разделили на четыре равные группы (по 12 животных в каждой) на основании наличия верхушечного периодонтита и СД 2 типа:

- 1) контрольная группа: крысы с нормогликемией без наличия апикального периодонтита ($n = 12$);
- 2) группа животных с апикальным периодонтитом: крысы с нормогликемией и наличием апикального периодонтита ($n = 12$);
- 3) группа животных с экспериментальным СД 2 типа: крысы с СД 2 типа без наличия апикального периодонтита ($n = 12$);
- 4) группа животных с экспериментальным сахарным диабетом и апикальным периодонтитом: крысы с СД 2 типа и наличием апикального периодонтита ($n = 12$).

Экспериментальное моделирование сахарного диабета 2 типа у животных. Крысы в течение 4 недель получали высокожировую диету, после чего им внутрибрюшинно вводили стрептозотцин (25 мг/кг) после 12-часового голодания. Через 72 часа измеряли гликемию и уровень инсулина. В исследование включали животных с гликемией >7 ммоль/л и инсулином >6 ммоль/л [15]. Крыс с СД2 разделили на группы (СД2 и СД2+АП). Использовали стрептозотцин (Sigma-Aldrich, Германия), который хранили при -20°C в темноте. Неустойчивый раствор готовили непосредственно перед применением.

Индукция апикального периодонтита у крыс. Крысам под анестезией кетамин-ксилазолом (100/10 мг/кг) вскрывали пульпу первого правого моляра микромото-

ром (сверло 0,6 мм) с ирригацией. Проходимость канала подтверждали иглой Кепа (Dentsply Sirona, № 8). Периодонтит развивался в течение 4 недель [16].

Оценка функции сердца крыс – *ex vivo*. После анестезии (10/5 мг/кг кетамин/ксилазин) животных умерщвляли декапитацией. Изолированные сердца перфузировали по методу Лангендорфа (Exerimetria Ltd, Венгрия) при КПД 40–20 см H₂O. Метод основан на ретроградной перфузии аорты, обеспечивающей коронарное кровоснабжение через синусы Вальсальвы [17]. Данная методика позволяет поддерживать жизнеспособность изолированного сердца в течение нескольких часов, создавая условия для детального изучения сердечной функции. Основным недостатком с клинической точки зрения заключается в том, что частота, а также сократительная способность миокарда ухудшаются на 5–10% в течение каждого часа протокола эксперимента [18–21].

В исследовании использована модель с поэтапным изменением перфузионного давления (40–120 см H₂O). Для каждого уровня давления регистрировали: показатели работы левого желудочка и параметры коронарного кровотока. Оценку проводили два независимых исследователя для минимизации субъективности [22, 23]. Определялись следующие кардиодинамические параметры [24]: максимальная скорость изменения давления в левом желудочке (dp/dt max), минимальная скорость изменения давления в левом желудочке (dp/dt min), систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ), диасто-

лическое давление в левом желудочке (ДДЛЖ), частота сердечных сокращений (ЧСС). Также контролировали значения коронарного кровотока (КК), который определялся флюометрически и выражался в мл/мин.

Для интерпретации полученных результатов был применён биоинформатический анализ 2^Δ – ΔΔCt. Визуализация результатов осуществлялась с помощью возможностей пакета Statistica 10 (Tibco, США) и Microsoft Excel 2019.

Результаты

Результаты исследования показали, что при анализе изменения максимальной скорости давления в левом желудочке (dp/dt max) изолированного сердца крыс между исследуемыми группами, значения dp/dt max были достоверно увеличены в группе СД2+АП по сравнению с группами контроля, АП и СД2 при всех значениях КПД от 40 до 100 см H₂O ($p < 0,05$). Также в группе СД2 значения dp/dt max были достоверно выше по сравнению с группой контроля при всех значениях ЦПД ($p < 0,05$). Однако статистически значимых различий в значениях описанного кардиодинамического параметра между группами контроля и АП не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

На следующем этапе работы был проведен сравнительный анализ изменения минимальной скорости давления в левом желудочке (dp/dt min) изолированного сердца крыс между исследуемыми группами. В частности, значения dp/dt min в группе СД2+АП были статистиче-

Таблица 1 / Table 1

Сравнение изменения максимальной скорости давления в левом желудочке (dp/dt max) между исследуемыми группами

Comparison of changes in the maximum rate of pressure increase in the left ventricle (dp/dt max) between the study groups

Группы /Groups	контроль / control	АП / AP	СД2 / T2DM	СД2+АП / T2DM+AP
КПД (см H ₂ O) / LVSP (cm H ₂ O)	dp/dt max (мм рт. ст./с) / dp/dt max (mm Hg/s)			
40	1890,0 ± 130,4	3135,6 ± 225,6	4180,6 ± 442,0 *	6675,3 ± 518,7 **#
60	1997,8 ± 145,3	3138,2 ± 215,8	4283,5 ± 419,7 *	6569,4 ± 510,3 **#
80	2050,4 ± 177,5	3345,0 ± 266,3	4313,2 ± 425,0 *	6743,2 ± 512,6 **#^
100	2244,2 ± 190,1	3652,1 ± 295,3	5135,0 ± 486,0 *	7835,2 ± 612,4 **#^
120	2545,6 ± 225,5	3849,8 ± 355,5	4870,3 ± 457,1 *	7158,7 ± 615,2 **#

Примечание. * – $p < 0,05$ между контролем и СД2; ** – $p < 0,05$ между контролем и СД2+АП; # – $p < 0,05$ между АП и СД2+АП; ^ – $p < 0,05$ между СД2 и СД2+АП.

Note. * – $p < 0.05$ between control and T2DM; ** – $p < 0.05$ between control and T2DM+AP; # – $p < 0.05$ between AP and T2DM+AP; ^ – $p < 0.05$ between T2DM and T2DM+AP.

ски значимо ниже по сравнению с группой контроля, АП и СД2 при всех значениях КПД ($p < 0,05$). Кроме того, в группе СД2 и АП значения указанного параметра были достоверно снижены по сравнению с группой контроль при всех значениях КПД ($p < 0,05$) (результаты представлены в **табл. 2**).

Далее проведен сравнительный анализ уровня систолического давления в левом желудочке (СДЛЖ), изолированного сердца крыс между исследуемыми группами.

Было выявлено, что значение СДЛЖ в группе СД2+АП было достоверно выше по сравнению с группами контроля, АП и СД2 при всех значениях КПД ($p < 0,05$). Также в группе АП и СД2 значение указанного кардиодинамического показателя было статистически достоверно выше по сравнению с группой контроля при всех значениях КПД ($p < 0,05$) (**табл. 3**).

Также был проведен сравнительный анализ уровня диастолического давления в левом желудочке (ДДЛЖ)

Таблица 2 / Table 2

Сравнение изменения минимальной скорости давления в левом желудочке (dp/dt min) между исследуемыми группами
Comparison of changes in the minimum rate of pressure increase in the left ventricle (dp/dt min) between the study groups

Группы / Groups	контроль / control	АП / AP	СД2 / T2DM	СД2+АП / T2DM+AP
КПД (см H ₂ O) / LVSP (cm H ₂ O)	dp/dt min (мм рт. ст./с) / dp/dt min (mm Hg/s)			
40	-1166,5 ± 103,4	-2122,6 ± 195,6 ^^	-2186,7 ± 202,0 *	-3865,3 ± 318,2 **#^
60	-1297,6 ± 105,3	-1924,1 ± 185,8 ^^	-2293,4 ± 219,7 *	-4369,5 ± 411,3 **#^
80	-1669,4 ± 137,9	-2341,0 ± 225,4 ^^	-2915,3 ± 325,0 *	-5133,2 ± 462,6 **#^
100	-1854,3 ± 190,1	-2641,1 ± 245,3 ^^	-3675,0 ± 316,0 *	-5805,2 ± 562,4 **#^
120	-2055,4 ± 225,5	-2859,8 ± 275,0 ^^	-3473,3 ± 300,1 *	-5163,6 ± 518,4 **#^

Примечание. * – $p < 0,05$ между контролем и СД2; ** – $p < 0,05$ между контролем и СД2+АП; # – $p < 0,05$ между АП и СД2+АП; ^ – $p < 0,05$ между СД2 и СД2+АП; ^^ – $p < 0,05$ между контролем и АП.

Note. * – $p < 0.05$ between control and T2DM; ** – $p < 0.05$ between control and T2DM+AP; # – $p < 0.05$ between AP and T2DM+AP; ^ – $p < 0.05$ between T2DM and T2DM+AP; ^^ – $p < 0.05$ between control and AP.

Таблица 3 / Table 3

Сравнение уровня систолического давления в левом желудочке (СДЛЖ) между исследуемыми группами
Comparison of the left ventricular systolic pressure (LVSP) level between the study groups

Группы / Groups	контроль / control	АП / AP	СД2 / T2DM	СД2+АП / T2DM+AP
КПД (см H ₂ O) / LVSP (cm H ₂ O)	СДЛЖ (мм рт. ст.) / LVSP (mm Hg)			
40	52,2 ± 5,4	80,4 ± 8,2 ^^	100,6 ± 10,0 *	159,3 ± 16,0 **#^
60	53,8 ± 5,3	82,3 ± 8,8 ^^	105,2 ± 10,7 *	169,4 ± 16,3 **#^
80	55,4 ± 5,5	85,0 ± 8,3 ^^	110,2 ± 12,0 *	175,1 ± 18,6 **#^
100	56,2 ± 6,1	86,4 ± 8,7 ^^	150,7 ± 16,0 *	235,2 ± 18,4 **#^
120	57,6 ± 6,5	90,6 ± 9,5 ^^	120,3 ± 12,1 *	176,7 ± 17,2 **#^

Примечание. * – $p < 0,05$ между контролем и СД2; ** – $p < 0,05$ между контролем и СД2+АП; # – $p < 0,05$ между АП и СД2+АП; ^ – $p < 0,05$ между СД2 и СД2+АП; ^^ – $p < 0,05$ между контролем и АП.

Note. * – $p < 0.05$ between control and T2DM; ** – $p < 0.05$ between control and T2DM+AP; # – $p < 0.05$ between AP and T2DM+AP; ^ – $p < 0.05$ between T2DM and T2DM+AP; ^^ – $p < 0.05$ between control and AP.

изолированного сердца крыс между исследуемыми группами. Величина ДДЛЖ между исследуемыми группами была очень схожа со значениями кардиодинамического показателя СДЛЖ. В группе СД2+АП значение ДДЛЖ было статистически значимо увеличено по сравнению с группами контроля, АП и СД2 при всех значениях КПД от 40 до 100 см водного столба ($p < 0,05$). Кроме того, в группе АП и СД2 значение ДДЛЖ было статистически значимо выше по сравнению с группой контроля при всех значениях КПД ($p < 0,05$) (табл. 4).

В ходе работы был проведен сравнительный анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС) изолированного сердца крыс между исследуемыми группами. В группе СД2+АП значение ЧСС было статистически значимо снижено по сравнению с группами контроль, АП и СД2 при всех значениях КПД от 40 до 100 см H₂O ($p < 0,05$). С другой стороны, статистически значимых различий по указанному кардиодинамическому показателю между группами АП и СД2 по сравнению с группой контроля не выявлено ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таблица 4 / Table 4

Сравнение уровня диастолического давления в левом желудочке (ДДЛЖ) между исследуемыми группами

Comparison of the left ventricular diastolic pressure (LVDP) level between the study groups

Группы / Groups	контроль / control	АП / AP	СД2 / T2DM	СД2+АП / T2DM+AP
КПД (см H ₂ O) / LVSP (cm H ₂ O)	ДДЛЖ (мм рт. ст.) / LVDP (mm Hg)			
40	0,23 ± 0,03	2,00 ± 0,20 ^^	4,36 ± 0,41 *	7,37 ± 0,70 ***^
60	0,35 ± 0,03	2,30 ± 0,25 ^^	4,88 ± 0,47 *	8,40 ± 0,83 ***^
80	0,44 ± 0,05	2,45 ± 0,32 ^^	5,82 ± 0,65 *	10,18 ± 0,96 ***^
100	0,67 ± 0,08	2,49 ± 0,33 ^^	3,76 ± 0,43 *	7,25 ± 0,74 ***^
120	0,91 ± 0,10	2,67 ± 0,38 ^^	6,00 ± 0,71 *	9,76 ± 0,92 ***^

Примечание. * – $p < 0,05$ между контролем и СД2; ** – $p < 0,05$ между контролем и СД2+АП; # – $p < 0,05$ между АП и СД2+АП; ^ – $p < 0,05$ между СД2 и СД2+АП; ^^ – $p < 0,05$ между контролем и АП.

Note. * – $p < 0.05$ between control and T2DM; ** – $p < 0.05$ between control and T2DM+AP; # – $p < 0.05$ between AP and T2DM+AP; ^ – $p < 0.05$ between T2DM and T2DM+AP; ^^ – $p < 0.05$ between control and AP.

Таблица 5 / Table 5

Сравнение частоты сердечных сокращений (ЧСС) между исследуемыми группами

Comparison of the heart rate (HR) between the study groups

Группы / Groups	контроль / control	АП / AP	СД2 / T2DM	СД2+АП / T2DM+AP
КПД (см H ₂ O) / LVSP (cm H ₂ O)	ЧСС (уд/мин) / HR (bpm)			
40	250,2 ± 27,0	242,0 ± 26,2	220,6 ± 23,4	127,3 ± 13,7 ***^
60	255,3 ± 28,3	254,3 ± 25,2	230,8 ± 24,7	168,4 ± 17,3 ***^
80	261,4 ± 30,5	256,4 ± 25,3	233,2 ± 24,8	165,1 ± 17,6 ***^
100	258,6 ± 29,8	253,9 ± 25,3	223,7 ± 23,3	150,5 ± 15,4 ***^
120	256,1 ± 27,1	253,6 ± 25,4	224,0 ± 23,7	169,6 ± 16,2 ***^

Примечание. * – $p < 0,05$ между контролем и СД2; ** – $p < 0,05$ между контролем и СД2+АП; # – $p < 0,05$ между АП и СД2+АП; ^ – $p < 0,05$ между СД2 и СД2+АП; ^^ – $p < 0,05$ между контролем и АП.

Note. * – $p < 0.05$ between control and T2DM; ** – $p < 0.05$ between control and T2DM+AP; # – $p < 0.05$ between AP and T2DM+AP; ^ – $p < 0.05$ between T2DM and T2DM+AP; ^^ – $p < 0.05$ between control and AP.

Изучен и проведён сравнительный анализ показателей коронарного кровотока (КК) изолированного сердца крыс между исследуемыми группами. Значения КК в группе СД2+АП были статистически значимо снижены по сравнению с группой АП при значениях коронарного давления 60 и 80 см H_2O ($p < 0,05$). В группе СД2+АП значение КК было повышено при значениях КПД 100 см H_2O и ниже при значениях КПД 120 см H_2O по сравнению с группой СД2 ($p < 0,05$). Кроме того, значения КК в группе СД2 при КПД 100 см H_2O и в группе СД2+АП при КПД 120 см H_2O были статистически значимо снижены по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). С другой стороны, при остальных значениях КПД уровень КК статистически значимо не менялся между всеми обследованными группами ($p > 0,05$) (табл. 6).

Обсуждение

Чтобы обеспечить дальнейшее понимание влияния апикального периодонтита на некоторые показатели деятельности сердца у крыс в состоянии экспериментального СД 2 типа, мы изучили его влияние на сердечную функцию *ex vivo* путем мониторинга соответствующих кардиодинамических параметров. В данном исследовании анализировались кардиодинамические параметры, в основе которых лежат функциональные характеристики миокарда, особенно левого желудочка, а также систолическая и диастолическая функции. По данным литературы, гипертрофия левого желудочка широко распространена у больных сахарным диабетом 2 типа и является

сильным предиктором неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сердечной недостаточности. Более того, патофизиология гипертрофии левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа остается неясной и не полностью объясняется клеточными изменениями, связанными с гипергликемией [25]. Однако имеется больше доказательств, подтверждающих роль воспаления [25], которое коррелирует с хроническими заболеваниями полости рта, такими как апикальный периодонтит. Таким образом, вышеупомянутые факты могут представлять собой важную связь между влиянием апикального периодонтита на функцию миокарда, а также способностью способствовать потенциальному повреждению ткани миокарда.

Для оценки сократимости миокарда крыс мы использовали такие кардиодинамические параметры, как dp/dt max как косвенный показатель силы сокращения миокарда и dp/dt min как косвенный показатель силы расслабления миокарда. В этом исследовании результаты показали, что группа СД2+АП имела повышенную сократительную реакцию миокарда по сравнению с группами СД2, АП и контрольная группа (CTRL), а также группу СД2 по сравнению с группой CTRL. dp/dt min как параметр сердечной релаксации соответствовал инотропным характеристикам, указывая на то, что у диабетических крыс с апикальным периодонтитом сила релаксации была снижена по сравнению с группами CTRL, АП и СД2, а также с группами СД2 и АП по сравнению с CTRL. Ука-

Таблица 6 / Table 6

Сравнение уровня коронарного кровотока (КК) между исследуемыми группами

Comparison of the coronary flow (CF) level between the study groups

Группы / Groups	контроль / control	АП / AP	СД2 / T2DM	СД2+АП / T2DM+AP
КПД (см H_2O) / LVSP (cm H_2O)	КК (мл/мин) / CF (ml/min)			
40	9,2 ± 0,8	12,3 ± 1,2	9,1 ± 0,8	7,3 ± 0,6
60	10,8 ± 1,3	12,3 ± 1,1	11,2 ± 1,1	11,0 ± 1,3
80	11,4 ± 1,5	15,5 ± 1,3	14,2 ± 1,4	12,1 ± 1,6
100	13,2 ± 1,1	16,4 ± 1,7	10,7 ± 1,2 *	12,2 ± 1,4 #^
120	15,6 ± 1,5	16,6 ± 1,5	20,3 ± 2,1	14,4 ± 1,2 **#^

Примечание. * – $p < 0,05$ между контролем и СД2; ** – $p < 0,05$ между контролем и СД2+АП; # – $p < 0,05$ между АП и СД2+АП; ^ – $p < 0,05$ между СД2 и СД2+АП; ^^ – $p < 0,05$ между контролем и АП.

Note. * – $p < 0.05$ between control and T2DM; ** – $p < 0.05$ between control and T2DM+AP; # – $p < 0.05$ between AP and T2DM+AP; ^ – $p < 0.05$ between T2DM and T2DM+AP; ^^ – $p < 0.05$ between control and AP.

занное снижение объясняет нарушение диастолической функции миокарда.

Полученные нами результаты частично коррелируют с исследованием, в котором изучалось влияние апикального периодонтита на функцию сердца при гипертензивных состояниях [4]. Это исследование показало, что у крыс со спонтанной гипертонией с апикальным периодонтитом и без него наблюдалась повышенная сократительная реакция сердца по сравнению с АР и здоровой группой, в то время как параметр сердечной релаксации соответствовал инотропным характеристикам. Такое частичное совпадение результатов может быть связано с наличием различных системных заболеваний.

Механизмы неблагоприятного воздействия апикального периодонтита на функцию сердца при сахарном диабете 2 типа недостаточно изучены. Согласно упомянутым фактам, лептин как гормон, полученный из адипоцитов, играет фундаментальную и важную роль при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете 2 типа и инфекциях полости рта [26, 27]. Этот гормон важен для регулирования энергетического баланса и клеточного метаболизма, поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы, а также контроля воспалительных реакций. Согласно фактам, резистентность к лептину не только способствует увеличению веса, но также может привести к усилению воспаления сердца, нарушению сердечного метаболизма, усилению фиброза и гипертрофии сердца [26]. По данным литературы, как при воспалении пульпы зуба и апикальном периодонтите [27], так и при заболеваниях пародонта [28] уровень лептина повышен. Все эти вышеупомянутые результаты вместе подтверждают концепцию о том, что апикальный периодонтит может модулировать уровень лептина в крови, что, по крайней мере, частично объясняет связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом 2 типа и апикальным периодонтитом.

Анализируя значения систолического и диастолического артериального давления левого желудочка миокарда было показано, что значения СЛВП и ДЛВП в группе СД2+АП были достоверно повышены при всех значениях коронарного перфузионного давления по сравнению с группами CTRL, АР и СД2 типа. Также в группе СД2 и АП указанные значения давления были достоверно выше по сравнению с группой CTRL. Вышеупомянутые результаты коррелировали с перекрестным клиническим исследованием, которое показало, что повышенное систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентов с метаболическим синдромом и наличием апикального периодонтита было выше по сравнению с контрольной группой [29]. Более того, сравнивая ре-

зультаты нашего исследования с исследованием Милоевича, Самановича и др., мы можем видеть аналогичные сравнения между группами в отношении диастолического артериального давления, но не систолического артериального давления. Исследователи вышеупомянутого исследования показали, что значения систолического артериального давления были значительно ниже в группе с гипертонией и наличием апикального периодонтита по сравнению с группой с гипертонией, но без наличия апикального периодонтита [4]. Вопреки вышеизложенному, в нашем исследовании группа СД2+АП достоверно повышала уровень систолического артериального давления по сравнению с группой СД2, а это означает, что апикальный периодонтит оказал существенное влияние на показатели СЛВП при сахарном диабете 2 типа, в отличие от гипертонической болезни. Кроме того, по данным литературы известно, что артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа являются частыми сопутствующими заболеваниями. Следовательно, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа, который усугубляется артериальной гипертонией. Общие патологические механизмы, такие как воспаление, окислительный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостерона [30] и молекулы адгезии, такие как Е-селектин и молекула адгезии 1 сосудистых клеток (VCAM-1) [31], вероятно, способствуют тесной взаимосвязи между упомянутыми заболеваниями, т.е. между артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа.

Что касается влияния апикального периодонтита на частоту сердечных сокращений, то результаты наших исследований сравнительного анализа между исследуемыми группами показали, что у гипергликемических крыс с наличием апикального периодонтита наблюдается снижение частоты сердечных сокращений по сравнению с группами СД2, АП и CTRL, где эти результаты соответствуют данным исследований Милоевича Самановича и его коллег [4]. Основываясь на ранее установленных знаниях, полученные к настоящему времени результаты позволяют предположить, что апикальный периодонтит как форма хронического воспалительного процесса в полости рта приводит к брадикардии. Эти данные коррелируют с литературными данными, согласно которым брадикардия может быть вызвана инфекцией [32]. Текущие результаты могут быть следствием более низкой потребности в снабжении кислородом и, следовательно, плохой перфузии у крыс с диабетом.

При анализе результатов коронарного кровотока между исследуемыми группами было показано, что значение КФ в группе СД2+АП было статистически значи-

мо снижено по сравнению с группой АП при значениях коронарного давления 60 и 80 смН₂O. Также в группе СД2+АП значение CF было повышено при значениях ЦПД 100 смН₂O и ниже при значениях ЦПД 120 смН₂O по сравнению с группой СД2. Кроме того, значения CF в группе СД2 при ЦПД 100 смН₂O и в группе СД2+АП при ЦПД 120 смН₂O были статистически значимо снижены по сравнению с группой CTRL. С другой стороны, при других давлениях значения CF статистически значимо не менялись между всеми тестируемыми группами. По данным литературы, исследований, изучавших влияние апикального периодонтита на коронарный кровоток при сахарном диабете, не проводилось. Однако единственное исследование, которое мы можем сравнить с нашим исследованием, – это клиническое исследование Котти и соавт. [33]. Вышеупомянутые исследователи показали, что наличие хронического воспаления полости рта у молодых людей может вызвать раннюю эндотелиальную дисфункцию из-за нарушения резерва эндотелиального кровотока.

Гистопатологический анализ ткани сердца показал, что апикальный периодонтит в нормогликемическом состоянии приводил к дискретному воспалению, легкой гипертрофии мышечных волокон и волнистым волокнам, тогда как в группе СД2+АП патогистологические данные были существенно подчеркнуты в виде наиболее выраженного воспаления и гипертрофии мышечных волокон. Мы полагаем, что возможной причиной упомянутых гистопатологических изменений в ткани сердца является системное размножение бактерий или распространение маркеров воспаления на расстоянии [6]. По данным литературы, исследования, оценивающие гистопатологические изменения ткани сердца под влиянием апикального периодонтита в состоянии сахарного диабета 2 типа, отсутствовали. Соответственно, результаты наших исследований можно было лишь сравнить с результатами аналогичных исследований, т.е. исследование, в котором изучалось влияние апикального периодонтита на ткань миокарда в нормогликемическом состоянии [6, 34] и гипертоническом состоянии [4], при этом результаты нашего исследования частично коррелируют с результатами ранее упомянутых исследований. Результаты Шехирли и соавт. показали, что периапикальные поражения

в нормотензивных условиях обладают свойством вызывать застой миокарда, отек и приток воспалительных клеток в ткань миокарда, при этом результаты наших исследований частично совпадают с результатами вышеупомянутого исследования [6]. Кроме того, Милоевич Саманович и др. показали, что периапикальные поражения в нормотензивных условиях приводят к появлению дегенеративных изменений, гиперемии, отеков и некрозов сердечной ткани. В отличие от спонтанных гипертензивных состояний, при которых периапикальные поражения приводили к созданию наиболее выраженных изменений в ткани сердца крыс в виде зонального некроза большого количества мышечных клеток, гиперэозинофилии цитоплазмы, фрагментации волокон и потери ядра [4]. В целом результаты патогистологического анализа ткани сердца соответствовали полученным значениям кардиодинамических показателей, что позволяет предположить, что апикальный периодонтит может влиять как на функциональные аспекты, так и на структурную целостность миокарда у диабетических крыс.

Заключение

Таким образом, при моделировании апикального периодонтита и сахарного диабета 2 типа у крыс-самцов выявлены признаки коморбидности и взаимное утяжеление указанных патологий. В экспериментальной модели показано, что периапикальные поражения связаны с нарушением динамики изолированного сердца крыс-самцов, а также с кардиопатологическими изменениями при экспериментальном сахарном диабете 2 типа. Комплексные исследования функциональных параметров сердца показали изменения в изучаемых параметрах экспериментальной модели (модель ретроградной перфузии изолированного сердца Лангендорфа), демонстрируя, как периапикальное воспаление может функционально поставить под угрозу прогрессирование сердечно-сосудистой системы и потенциально нарушить окислительный гомеостаз на модели крыс с диабетом 2 типа. Результаты предыдущих исследований могут стимулировать развитие будущих исследований с целью оценки того, какая эндодонтическая терапия может иметь наиболее полезный кардиопротекторный эффект при диабете 2 типа.

Литература

(п.п. 1–6 и 8–34 см. References)

7. Аверьянов С.В., Исаева А.И., Галимов Ш.Н. и др. Цитокиновый статус, баланс про- и антиоксидантных процессов, состояние системы комплемента и уровня иммунных пептидов в ротовой жид-

кости у пациентов с гингивитом. *Dental Forum*. 2021; 2(81): 2–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45650288>

References

- Eriksen H.M., Kirkevang L.L., Petersson K. Endodontic epidemiology and treatment outcome: general consideration. *Endod. Topics*. 2002; 2(1): 1–9. <https://doi.org/10.1034/j.1601-1546.2002.20101.x>
- Ye L., Cao L., Song W. et al. Interaction between apical periodontitis and systemic disease (Review). *Int. J. Mol. Med*. 2023; 52(1): 60. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5263>
- Liu X., He G., Qiu Z. et al. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Apical Periodontitis in Endodontically-Treated Teeth: A Meta-Analysis from 15 Studies. *J. Endod*. 2023; 49(12): 1605–16. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.07.016>
- Sebring D., Kvist T., Lund H. et al. Primary apical periodontitis correlates to elevated levels of interleukin-8 in a Swedish population: A report from the PAROKRANK study. *Int. Endod. J*. 2024; 57(1): 12–22. <https://doi.org/10.1111/iej.13987>
- Milojevic Samanovic A., Jakovljevic V., Vasovic M. et al. Cardiac, biochemical and histopathological analysis reveals impaired heart function in hypertensive rats with apical periodontitis. *Int. Endod. J*. 2021; 54(9): 1581–96. <https://doi.org/10.1111/iej.13562>
- Noites R., Teixeira M., Cavero-Redondo I. et al. Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022; 23(3): 100. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2303100>
- Averyanov S.V., Isaeva A.I., Galimov Sh.N. et al. Cytokine status, balance of pro- and antioxidant processes, the state of the complement system and the level of immune peptides in the oral fluid in patients with gingivitis. *Dental Forum*. 2021; 2(81): 2–12. (In Russian) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45650288>
- Isaeva A., Averyanov S.V., Iskhakov I.R. et al. Characteristics of cytokine profile of oral fluid in patients with chronic simple marginal gingivitis. *Archiv EuroMedica*. 2021; 11(3): 75–79. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2021/11/3/18>
- González-Navarro B., Segura-Egea J.J., Estrugo-Devesa A. et al. Relationship between Apical Periodontitis and Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med*. 2020; 9(10): 3205. <https://doi.org/10.3390/jcm9103205>
- Sehirli A.Ö., Aksoy U., Kermeoglu F. et al. Protective effect of alpha-lipoic acid against apical periodontitis-induced cardiac injury in rats. *Eur. J. Oral. Sci*. 2019; 127(4): 333–9. <https://doi.org/10.1111/eos.12618>
- Gan G., Lu B., Zhang R. et al. Chronic apical periodontitis exacerbates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice and leads to changes in the diversity of gut microbiota. *Int. Endod. J*. 2022; 55(2): 152–63. <https://doi.org/10.1111/iej.13655>
- Liljestrand J.M., Mäntylä P., Paju S. et al. Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. *J. Dent. Res*. 2016; 95(12): 1358–65. <https://doi.org/10.1177/0022034516660509>
- Leão T.S.S., Tomasi G.H., Conzatti L.P. et al. Oral Inflammatory Burden and Carotid Atherosclerosis Among Stroke Patients. *J. Endod*. 2022; 48(5): 597–605. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.01.019>
- Malvicini G., Marruganti C., Abu Leil M.A. et al. Association between apical periodontitis and secondary outcomes of atherosclerotic cardiovascular disease: A case-control study. *Int. Endod. J*. 2024; 57(3): 281–96. <https://doi.org/10.1111/iej.14018>
- Tibúrcio-Machado C.S., Michelon C., Zanatta F.B. et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int. Endod. J*. 2021; 54(5): 712–35. <https://doi.org/10.1111/iej.13467>
- Jakovljevic A., Aminoshariae A. Limited evidence shows a high global burden of apical periodontitis among adults worldwide. *J. Evid.-Based Dent. Pract*. 2022; 22(1): 101667. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2021.101667>
- Jiménez C., Garrido M., Pussinen P. et al. Systemic burden and cardiovascular risk to Porphyromonas species in apical periodontitis. *Clin. Oral Investig*. 2022; 26(1): 993–1001. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04083-4>
- Garrido M., Cárdenas A.M., Astorga J. et al. Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. *J. Endod*. 2019; 45(2): 111–5. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.014>
- Armaganian L., Kam G., Eisenberg P.R. et al. Role of tissue factor-mediated coagulation in ischemia/reperfusion-induced injury of Langendorff-perfused rabbit hearts. *Coron. Artery Dis*. 2000; 11(6): 481–87. <https://doi.org/10.1097/00019501-200009000-00006>
- Watanabe M., Okada T. Langendorff Perfusion Method as an Ex Vivo Model to Evaluate Heart Function in Rats. *Methods Mol. Biol*. 2018; 1816: 107–16. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_8
- Döring H.J. The isolated perfused heart according to Langendorff technique – function – application. *Physiol. Bohemoslov*. 1990; 39(6): 481–504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2103635>
- Sutherland F.J., Shattock M.J., Baker K.E., Hearse D.J. Mouse isolated perfused heart: characteristics and cautions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003; 30(11): 867–78. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2003.03925.x>
- Kadipasaoglu K.A., Bennink G.W., Conger J.L. et al. An ex vivo model for the reperfusion of explanted human hearts. *Tex. Heart. Inst. J*. 1993; 20(1): 33–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8508061>
- Skrzypiec-Spring M., Grothus B., Szelag A., Schulz R. Isolated heart perfusion according to Langendorff – still viable in the new millennium. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2007; 55(2): 113–26. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2006.05.006>
- Draginic N., Milosavljevic I., Andjic M. et al. Short-Term Administration of Lemon Balm Extract Ameliorates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Focus on Oxidative Stress. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(7): 840. <https://doi.org/10.3390/ph15070840>
- Elhaieg A., Farag A., Elfadadny A. et al. Effect of experimental periodontitis on cardiac functions: a comprehensive study using echocardiography, hemodynamic analysis, and histopathological evaluation in a rat model. *Front. Vet. Sci*. 2023; 10: 1327484. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1327484>
- Mohan M., Dihoum A., Mordi I.R. et al. Left Ventricular Hypertrophy in Diabetic Cardiomyopathy: A Target for Intervention. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021; 8: 746382. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.746382>
- Vilarinho-García T., Polonio-González M.L., Pérez-Pérez A. et al. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25(4): 2338. <https://doi.org/10.3390/ijms25042338>
- Noites R., Teixeira M., Cavero-Redondo I. et al. Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review with

- Meta-Analysis. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022; 23(3): 100. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2303100>
30. Martin-Gonzalez J., Segura-Egea J.J., Pérez-Pérez A. et al. Leptin in Dental Pulp and Periapical Tissues: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(4): 1984. <https://doi.org/10.3390/ijms23041984>
31. Han Y., Huang Y., Gao P. et al. Leptin Aggravates Periodontitis by Promoting M1 Polarization via NLRP3. *J. Dent. Res.* 2022; 101(6): 675–85. <https://doi.org/10.1177/00220345211059418>
32. Petrie J.R., Guzik T.J., Touyz R.M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34(5): 575–84. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
33. Verhulst M.J.L., Loos B.G., Gerdes V.E.A., Teeuw W.J. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019; 10: 56. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00056>
34. Bell R.M., Mocanu M.M., Yellon D.M. Retrograde heart perfusion: the Langendorff technique of isolated heart perfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011; 50(6): 940–50. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.02.018>

Сведения об авторах:

Ордашев Хасан Алиевич, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, кандидат мед. наук, доцент ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России

Болевич Сергей Бранкович, зав. каф. патологической физиологии, д-р мед. наук, проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Цымбал Александр Александрович, д-р мед. наук, проф. каф. патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Болевич Стефани Сергеевна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Явиева Кока Хасбулатовна, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Костич Мария Жельковна, преподаватель каф. патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Морган Белла Исаевна, преподаватель каф. патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Гончакова Ирина Валерьевна, преподаватель каф. патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Яковлевич Владимир, д-р мед. наук, проф., декан факультета медицинских наук г. Крагуевац, каф. физиологии факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия)

Селифанов Андрей Андреевич, студент 5 курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Галимов Камил Шамилович, канд. мед. наук, ассистент каф. патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

©Коллектив авторов, 2026
УДК 616.31-085

Иванов А.Н., Ленгерт Е.В., Савкина А.А., Ермаков А.В., Кириязи Т.С.

Эффективность мультитаргетных гелей с различным соотношением антибактериальных и противовоспалительных компонентов в коррекции экспериментального пародонтита

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Введение. Этиопатогенез хронического пародонтита, основанный на взаимодействии пародонтопатогенной флоры с иммунной системой, требует комплексного подхода к коррекции возникающих нарушений. Патогенетическое обоснование оптимального баланса противовоспалительных и антибактериальных компонентов в составе пародонтологических гелей представляет собой не только научный, но и практический интерес в связи с потенциалом повышения эффективности мультитаргетных препаратов, а также реализации современной концепции рационального применения антибактериальных препаратов. **Целью** исследования являлась оценка влияния соотношения антибактериальных и противовоспалительных компонентов в экспериментальных образцах мультитаргетных гелей на их эффективность в коррекции сывороточных концентраций маркеров воспалительных и деструктивных нарушений опорного аппарата зубов на модели пародонтита у белых крыс.

Методика. Исследование проведено на 90 крысах-самцах. Группа контроля – 10 интактных крыс. Группа сравнения – 20 животных с экспериментальным пародонтитом; опытные группы № 1, № 2 и № 3 включали по 20 крыс с пародонтитом, которым проводились аппликации гелей, содержащих микрокапсулы с наночастицами серебра, загруженные таниновой кислотой и метронидазолом в соотношениях 1:1, 2:1 и 1:2. На 3-й и 5-й неделях эксперимента в сыворотке крови оценивали концентрацию маркеров воспалительного ответа, активации эндотелия, а также деструкции костной ткани.

Результаты. Развитие пародонтита у крыс сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), Е-селектина и фрагментов коллагена I типа (СТХ). Гель с соотношением инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола 2:1 превосходит по эффективности гели с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 в коррекции сывороточных концентраций MCP-1 в 5,2 и 4,76 раза на 3-й неделе эксперимента. Гель с соотношением инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола 2:1 на 5-й неделе эксперимента превосходит по эффективности гели с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 в коррекции сывороточных концентраций MCP-1 на 84% и 82%, а СТХ – на 29% и 30% соответственно.

Заключение. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, наиболее эффективно корректирует сывороточные концентрации маркеров воспаления и резорбции костной ткани у крыс с пародонтитом по сравнению с аналогами с равным соотношением капсул или с преобладанием антибактериальных компонентов.

Ключевые слова: пародонтит; наночастицы; таниновая кислота; метронидазол; костная резорбция

Для цитирования: Иванов А.Н., Ленгерт Е.В., Савкина А.А., Ермаков А.В., Кириязи Т.С. Эффективность мультитаргетных гелей с различным соотношением антибактериальных и противовоспалительных компонентов в коррекции экспериментального пародонтита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 107-116.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.107-116

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Иванов А.Н., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В.; сбор и обработка материала – Савкина А.А., Ленгерт Е.В.; статистическая обработка материала – Кириязи Т.С., Ермаков А.В.; написание текста – Кириязи Т.С., Иванов А.Н.; редактирование – Иванов А.Н.

Для корреспонденции: *Иванов Алексей Николаевич*, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией СГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: lex558452@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка геля, обеспечивающего доставку нескольких активных компонентов с параллельным пролонгированным высвобождением для мультитаргетной коррекции нарушений поддерживающего аппарата зубов при пародонтите» (регистрационный номер 124020300003-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.05.2025

Принята в печать 27.01.2026

Опубликована 30.06.2026

Ivanov A.N., Lengert E.V., Savkina A.A., Ermakov A.V., Kiriyaizi T.S.

The effectiveness of multitarget gels with different ratios of antibacterial and anti-inflammatory components in the correction of experimental periodontitis

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya str., 410012, Saratov

Introduction. The etiopathogenesis of chronic periodontitis, which is based on the interaction of periodontal pathogens with the immune system, requires a comprehensive approach to addressing emerging disorders. The scientific and practical significance of the pathogenetic basis for the optimal balance of anti-inflammatory and antibacterial components in periodontal gel formulations is due to their potential to enhance the efficacy of multi-purpose medications, as well as to implement the modern concept of rational antibiotic use. **The aim** of this study was to evaluate the impact of the proportion of antibacterial and anti-inflammatory ingredients in experimental samples of multitarget gels on their efficacy in correcting serum levels of markers of inflammation and destructive disorders in the musculoskeletal system in a rat model of periodontitis.

Methods. The study was carried out on 90 male rats. The control group consisted of 10 intact rats. The comparison group included 20 animals with experimental periodontitis: experimental groups No. 1, No.2 and No.3 each consisted of 20 rats with periodontitis treated with gels containing microcapsules containing silver nanoparticles loaded with tannic acid and metronidazole at ratios of 1:1, 2:1 and 1:2 respectively. On the 3rd, 4th and 5th week of the experiment, concentrations of markers for the inflammatory response, endothelial activation and bone tissue destruction in the blood serum were evaluated.

Results. The development of periodontitis in rats was accompanied by an increase in the serum concentrations of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), E-selectin, and collagen type I fragments (CTX). A gel with a ratio of tannic acid to metronidazole of 2:1 was found to be more effective than those with ratios of 1:1 or 1:2 in terms of correcting the serum concentrations of MCP-1, with reductions of 5.2- and 4.76-fold, respectively, on the third week of the study. A gel with a 2:1 ratio of tannic acid and metronidazole encapsulated in the 5th week of the experiment was found to be more effective than gels with 1:1 or 1:2 ratios in correcting serum levels of MCP-1 and CTX, by 84% and 29%, respectively, and 82% and 30%.

Conclusion. The gel containing tannic acid and metronidazole capsules in a 2:1 ratio is the most effective at correcting serum levels of inflammatory and bone resorption markers in rats with periodontitis when compared to analogues with equal ratios of capsules or a predominance of antimicrobial components.

Keywords: periodontitis; nanoparticles; bone destruction; tannic acid; metronidazole

For citation: Ivanov A.N., Lengert E.V., Savkina A.A., Ermakov A.V., Kiriyaizi T.S. The effectiveness of multitarget gels with different ratios of antibacterial and anti-inflammatory components in the correction of experimental periodontitis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 107-116. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.107-116

Author's contribution: The concept and design of the study – Ivanov A.N., Lengert E.V., Ermakov A.V.; collection and processing of material – Savkina A.A., Lengert E.V.; statistical processing of the material – Kiriyaizi T.S., Ermakov A.V.; text writing – Kiriyaizi T.S., Ivanov A.N.; editing – Ivanov A.N.

For correspondence: **Alexey N. Ivanov**, Head of the Central Research Laboratory of the SSMU named after V.I. Razumovsky. e-mail: lex558452@gmail.com

Information about authors:

Ivanov A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>Lengert E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6447-2811>Savkina A.A., <https://orcid.org/0000-0003-2357-400X>Ermakov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8105-5932>Kiriyaizi T.S. <https://orcid.org/0000-0003-1180-5560>

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after. IN AND. Razumovsky" of the Ministry of Health

of Russia «Development of a gel providing delivery of several active components with parallel prolonged release for multi-target correction of disorders of the supporting apparatus of teeth in periodontitis" (registration number 124020300003-3).

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

Received 22.05.2025

Accepted 27.01.2026

Published 30.06.2026

Введение

Пародонтит относится к наиболее распространенным воспалительным заболеваниям полости рта и составляет до 30% от общего числа обращений за медицинской помощью стоматологического профиля. Распространённость поражений пародонта в России составляет в 12–15 лет 34–40%, в 35–44 года – 81%, а у людей старше 65 лет – 91% [1]. Пародонтит является одной из основных причин потери зубов, приводящей к эстетическим нарушениям и функциональным расстройствам, негативно влияющим на питание и общее состояние здоровья пациентов [2]. Этиопатогенез хронического пародонтита, основанный на взаимодействии пародонтопатогенной флоры с иммунной системой, требует комплексного подхода к коррекции возникающих нарушений. В частности, непрерывная стимуляция локальных иммунных механизмов пародонтопатогенными бактериями вызывает развитие хронического воспаления, приводящего к деструктивным процессам в тканях опорного аппарата зубов [3], что обуславливает целесообразность сочетания антибактериальных и противовоспалительных агентов при проведении комплексной терапии пародонтита [4]. Необходимость кратного применения нескольких различных фармакологических препаратов в сочетании с длительностью терапии снижает комплаентность пациентов, что ведет к перерывам в лечении и, следовательно, негативно влияет на прогноз заболевания. Решением данной проблемы является создание мультитаргетных средств, представляющих собой комбинацию различных препаратов. Учитывая хронический характер заболевания и персистенцию условно-патогенной микрофлоры в ротовой полости, перспективным методом повышения эффективности лечения пародонтита является пролонгирование локального воздействия препаратов [4].

Новые перспективы открывает использование современных технологий наноструктурирования для создания на основе биodeградируемых материалов лекарственной формы [5], способной обеспечить адресную доставку и пролонгированное высвобождение нескольких активных компонентов, направленных на различные звенья этиопатогенеза пародонтита, что позволит модернизировать терапевтические схемы оказания пародонтологической помощи и повысить комплаентность пациентов.

На экспериментальной модели пародонтита ранее была проведена апробация гелей, содержащих мультифункциональные биodeградируемые микрокапсулы из альгината с наночастицами серебра, в ходе которой получены первые данные о безопасности применения и эффективности в качестве системы пролонгированного высвобождения одного из активных компонентов: таниновой кислоты или метронидазола [6, 7]. Метронидазол является широко используемым в области пародонтологии противомикробным средством, применяемым локально и, реже, при системном введении [8]. Таниновая кислота, являясь полифенольным соединением, обладает антиоксидантными, противовоспалительными и антимикробными свойствами [9]. Вместе с тем установлено, что гель, содержащий комбинацию метронидазола и таниновой кислоты, превосходит монокомпонентные аналоги в коррекции воспалительных и деструктивных изменений [10].

Высокая распространенность и медико-социальная значимость воспалительных заболеваний пародонта, определяющие необходимость совершенствования схем оказания пародонтологической помощи данной категории пациентов, выявленные положительные эффекты гелей на основе микрокапсул, загруженных одним активным компонентом, и потенциал технологий микрокапсулирования, который позволяет сочетать в одной лекарственной форме несколько активных компонентов, обеспечивая их параллельное пролонгированное высвобождение, что способствует максимально длительному локальному действию биоактивных молекул и одновременно минимизирует системные побочные эффекты, обуславливают перспективы применения мультитаргетного геля, содержащего антибактериальные и противовоспалительные вещества. Однако в литературе нет данных, касающихся патогенетического обоснования оптимального баланса противовоспалительных и антибактериальных компонентов в составе пародонтологических гелей, что представляет собой не только научный, но и практический интерес в связи с потенциалом повышения эффективности мультитаргетных препаратов, а также реализации современной концепции рационального применения антибактериальных препаратов, что и определило направление настоящей работы.

Целью исследования являлась оценка влияния соотношения антибактериальных и противовоспалительных

компонентов в экспериментальных образцах мультитаргетных гелей на их эффективность в коррекции сывороточных концентраций маркеров воспалительных и деструктивных нарушений опорного аппарата зубов на модели пародонтита у белых крыс.

Методика

Исследование проведено на 90 крысах-самцах, которых случайным образом разделили на контрольную группу, группу сравнения, опытные группы №1, №2 и №3. Группа контроля включала 10 крыс с интактным пародонтом. Группа сравнения состояла из 20 животных с экспериментальным пародонтитом; опытная группа №1 – 20 крыс с пародонтитом, которым на десну проводили аппликации геля, содержащего равное соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов (1:1); опытная группа №2 – 20 животных, которым на воспаленный пародонт наносили гель с преобладанием противовоспалительных компонентов (2:1); опытная группа №3 – 20 крыс с экспериментальным пародонтитом, которым наносили на поверхность десны гель с преобладанием антибактериального компонента (1:2). Все животные содержались в стандартных условиях вивария. При содержании животных обеспечивали сбалансированным кормом и водой. При выполнении эксперимента соблюдались все условия, предусмотренные Хельсинкской декларацией (1964) и документом «Положение об использовании животных в биомедицинских исследованиях», принятым 41-й Генеральной Ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1989), в которых регламентированы этические нормы проведения экспериментов на животных. При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 года № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 13 октября 2010 г. № 18713). Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями этического комитета СГМУ (протокол №11 от 04.06.2024 года).

Всем животным за 10 минут до проведения манипуляций внутримышечно вводили «Телазол» (Zoetis Inc, Испания) из расчета 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг массы тела.

Экспериментальный пародонтит у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти [11]. На 14-е сутки после вшивания лигатура удалялась.

В соответствии с ранее описанным протоколом [12] были синтезированы два типа альгинатных микрокапсул с наночастицами серебра, содержащих следующие ком-

поненты: таниновую кислоту и метронидазол с итоговой концентрацией каждого 2 мг/мл.

В образцах гелей капсулы смешивали в следующих соотношениях:

1. Гель с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 1:1.
2. Гель с преобладанием противовоспалительных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 2:1.
3. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов – соотношение капсул с таниновой кислотой и метронидазолом 1:2.

Аппликации гелей на поверхность десен у крыс опытных групп выполнялись ежедневно в период с 14-х по 20-е сутки эксперимента.

Для биохимических исследований у животных сравнительной и опытных групп на 21-е и 35-е сутки эксперимента (по 10 особей) под наркозом проводился забор крови путем пункции правых отделов сердца [13]. Кровь забирали в пробирки Vacuette с активатором свертывания и разделительным гелем для получения сыворотки. После забора крови животные выводились из эксперимента передозировкой препаратов для наркоза.

Сыворотку крови получали путем центрифугирования при 3000 об/мин. Затем её аликвотировали, замораживали и хранили при температуре –80 °C.

В сыворотке крови оценивали концентрацию следующих маркеров: воспалительного ответа – моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1), воспалительной активации эндотелия – sE-селектина, а также маркера деструкции костной ткани – C-терминальных белковых фрагментов коллагена I типа (CTX – C-terminal telopeptide of type I collagen). Концентрации sE-селектина, MCP-1 и C-терминальных белковых фрагментов коллагена I типа (CTX) определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов Cloud-Clone Corp (США). При выполнении ИФА определение оптической плотности проводилось с использованием микропланшетного спектрофотометра StatFax 4200 (Awareness Technology, США).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Большинство данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому рассчитывали медиану, верхний и нижний квартили. Для множественных сравнений полученных показателей использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Для детализации различий между

группами проводили попарные сравнения с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при показателе достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты

Развитие пародонтита у белых крыс сопровождается увеличением концентрации в крови маркеров воспалительных и деструктивных изменений. На 3-й неделе эксперимента концентрации MCP-1 в 5 раз, Е-селектина на 27% и СТХ на 42% превышают значения контроля (табл. 1).

Результаты множественных сравнений, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что экспериментальные образцы геля оказывают выраженное влияние на концентрацию в сыворотке крови маркеров воспалительных

и деструктивных изменений у крыс с пародонтитом на 3-й неделе эксперимента. В ходе попарных сравнений между группами установлено, что у крыс опытной группы №1 под влиянием геля с равным соотношением противовоспалительных и антибактериальных компонентов отмечается снижение концентрации MCP-1 на 46%, Е-селектина на 30% и СТХ на 5% относительно крыс группы сравнения, которые не получали аппликаций геля. При этом у крыс опытной группы №1 сывороточные концентрации MCP-1 и СТХ остаются значимо выше таковых в группе контроля, а концентрация Е-селектина соответствует контрольному уровню.

У крыс опытной группы №2, получавших гель с преобладанием противовоспалительных компонентов, относительно группы сравнения отмечается выраженное снижение концентраций MCP-1 и Е-селектина, которые до-

Таблица 1/ Table 1

Сывороточная концентрация маркеров воспалительных и деструктивных изменений у белых крыс с пародонтитом на 21-е сутки эксперимента

Serum concentration of markers of inflammatory and destructive changes in white rats with periodontitis on the 21st day of the experiment

	MCP-1, пг/мл MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), pg/ml	sE-селектин, нг/мл sE-selectin, ng/ml	СТХ, пг/мл CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen), pg/ml
Контроль (n = 10) The control group (n = 10)	70 (29; 141,9)	199,6 (181,5; 237,9)	818,8 (157,9; 996,6)
Группа сравнения (n = 10) The comparison group (n = 10)	346,2 (324,9; 361,3) $p_1 = 0,002827$	255 (239,7; 317,9) $p_1 = 0,001940$	1166,1 (1160,4; 1168,1) $p_1 = 0,000183$
Опытная группа №1 (n = 10) The experimental groups No 1 (n = 10)	185,6 (83,3; 224,7) $p_1 = 0,024969$ $p_2 = 0,006211$	178,1 (133,8; 211,1) $p_1 = 0,092682$ $p_2 = 0,000087$	1105,4 (906,3; 1136,4) $p_1 = 0,024969$ $p_2 = 0,009200$
Опытная группа №2 (n = 10) The experimental groups No 2 (n = 10)	35,6 (25,8; 78,1) $p_1 = 0,212295$ $p_2 = 0,000183$ $p_3 = 0,001736$	126,5 (39,8; 208,1) $p_1 = 0,121225$ $p_2 = 0,001008$ $p_3 = 0,306763$	1095,5 (1058,9; 1119,1) $p_1 = 0,019111$ $p_2 = 0,001706$ $p_3 = 0,629238$
Опытная группа №3 (n = 10) The experimental groups No 3 (n = 10)	169,8 (83,2; 202,2) $p_1 = 0,037636$ $p_2 = 0,005159$ $p_3 = 0,869066$ $p_4 = 0,001008$	142,6 (131,8; 232,9) $p_1 = 0,161973$ $p_2 = 0,002827$ $p_3 = 0,973699$ $p_4 = 0,344705$	1113,9 (1070,1; 1129,4) $p_1 = 0,001152$ $p_2 = 0,000507$ $p_3 = 0,668217$ $p_4 = 0,344705$
Значимость различий The significance of multiple comparisons	$p = 0,00001$	$p = 0,0002$	$p = 0,00001$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p_2 – по сравнению с показателями животных с пародонтитом; p_3 – по сравнению с животными, которым выполнялись аппликации геля, содержащего равное соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов; p_4 – по сравнению с животными, которым выполнялись аппликации геля с преобладанием противовоспалительного компонента; p – значимость множественных сравнений.

Notes. Data are presented as median, upper and lower quartiles; p_1 – significance level compared to control; p_2 – compared to parameters of animals with periodontitis; p_3 – compared to animals that were treated with gel containing equal ratio of anti-inflammatory and antibacterial components; p_4 – compared to animals that were treated with gel with predominantly anti-inflammatory component; p – significance of multiple comparisons.

стигают пределов вариабельности контрольной группы. Сывороточная концентрация СТХ у крыс данной группы снижается относительно группы сравнения на 5%, но остается значимо выше значений контроля.

У крыс опытной группы №3, получавших гель с преобладанием антибактериальных компонентов, на 3-й неделе эксперимента отмечается снижение концентрации МСР-1 на 50%, Е-селектина на 44% и СТХ на 5% относительно крыс группы сравнения, которые не получали аппликаций геля. У животных опытной группы №3 сывороточная концентрация Е-селектина восстанавливается полностью, а уровни МСР-1 и СТХ значимо превышают значения группы контроля.

При сравнении опытных групп между собой установлено, что у крыс опытной группы № 2 сывороточная концентрация МСР-1 на 3-й неделе эксперимента значимо ниже в 5,2 и 4,76 раза, чем в опытных группах № 1 и № 3 соответственно. Значимых различий сывороточных концентраций Е-селектина и СТХ у животных опытных групп на 3-й неделе эксперимента не выявлено (**табл. 1**).

Таким образом, соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов в геле влияет на сывороточную концентрацию маркера воспаления МСР-1 на 3-й неделе у крыс с пародонтитом, но не оказывает влияния на уровни маркеров активации эндотелиальных клеток и костной резорбции в крови. Гель с соотношением инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола 2:1 превосходит по эффективности гели с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 в коррекции сывороточных концентраций МСР-1 в 5,2 и 4,76 раза на 3-й неделе эксперимента.

На 5-й неделе эксперимента в группе сравнения концентрации МСР-1 в 5 раз, sЕ-селектина в 2,1 раза, СТХ в 1,4 раза выше, чем у интактных животных. При этом отмечается значимое увеличение концентраций Е-селектина на 68% и СТХ на 2% у животных группы сравнения в период с 3-й по 5-ю неделю (**табл. 2**).

Результаты однофакторного дисперсионного анализа Краскала-Уоллиса, представленные в **таблице 2**, свидетельствуют, что гели, содержащие противовоспалительные и антибактериальные компоненты, оказывают выраженное влияние на концентрацию в крови маркеров воспаления, активации эндотелия и костной резорбции у крыс с пародонтитом.

У животных опытной группы № 1 на 35-е сутки эксперимента снижаются уровни маркеров воспаления и воспалительной активации эндотелиальных клеток – МСР-1 и sЕ-селектина в сыворотке крови на 51% и 66% соответственно по сравнению с животными с пародонтитом, не получавшими гель.

Данные **таблицы 2** свидетельствуют, что у животных, которым проводились аппликации геля с преобладанием противовоспалительных веществ, на 5-й неделе эксперимента отмечается значимое, относительно животных из группы сравнения, снижение в крови концентраций маркеров воспаления на 92%, активации эндотелия на 82% и резорбции костной ткани на 34%. Значимых различий в показателях МСР-1 и СТХ опытной группы № 2 по сравнению с интактным контролем не обнаружено, однако уровень sЕ-селектина в сыворотке крови у животных после применения геля с преобладанием противовоспалительных компонентов статистически значимо снижался на 61%.

У крыс опытной группы №3, которым применялись аппликации геля с преобладанием в составе антибактериальных веществ, на 5-й неделе происходит статистически значимое снижение концентраций маркеров воспаления МСР-1 на 57%, а sЕ-селектина на 56% по сравнению с животными, которым аппликации на воспаленную десну не выполнялись. Вместе с тем у животных опытной группы № 3 в сыворотке крови статистически значимо снижается содержание маркера резорбции костной ткани на 6%. У крыс представленной группы сохраняются высокие концентрации в сыворотке крови маркера воспаления МСР-1 и маркера костной резорбции СТХ, которые превышают контрольные значения в 2,1 и 1,4 раза соответственно.

Значимой динамики исследуемых маркеров у крыс опытных групп в период с 3-й по 5-ю неделю эксперимента не выявлено. Однако в ходе попарного сравнения установлено, что уровни МСР-1 и СТХ в сыворотке крови животных опытной группы №2 на 5-й неделе были статистически значимо снижены по сравнению с животными из групп №1 – на 84% и №3 – на 82%, а СТХ – на 29% и 30% соответственно.

Таким образом, соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов в геле влияет на концентрации биохимических маркеров воспаления и костной резорбции у крыс с экспериментальным пародонтитом на 5-й неделе эксперимента, но не оказывает влияния на уровень маркера активации эндотелиальных клеток в крови. Гель с соотношением инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола 2:1 превосходит по эффективности гели, с соотношением компонентов 1:1 и 1:2 в коррекции сывороточных концентраций МСР-1 на 84% и 82%, а СТХ – на 29% и 30% соответственно.

Обсуждение

В ходе проведенных исследований при экспериментальном пародонтите у крыс были выявлены повышенные по сравнению с контролем концентрации МСР-1, что со-

Таблица 2 / Table 2

Сывороточная концентрация маркеров воспалительных и деструктивных изменений у белых крыс с пародонтитом на 35-е сутки эксперимента

Serum concentration of markers of inflammatory and destructive changes in white rats with periodontitis on the 35th day of the experiment

	MCP-1, пг/мл MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), pg/ml	sE-селектин, нг/мл sE-selectin, ng/ml	CTX, пг/мл CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen), pg/ml
Контроль ($n = 10$) The control group ($n = 10$)	70 (29; 141,9)	199,6 (181,5; 237,9)	818,8 (157,9; 996,6)
Группа сравнения ($n = 10$) The comparison group ($n = 10$)	351,1 (333,4; 397,7) $p_1 = 0,002827$ $p_d = 0,705547$	429,2 (316,3; 884,6) $p_1 = 0,000440$ $p_d = 0,049367$	1184,5 (1173,9; 1197,1) $p_1 = 0,000181$ $p_d = 0,001315$
Опытная группа №1 ($n = 10$) The experimental groups No 1 ($n = 10$)	173,3 (116,5; 199,3) $p_1 = 0,248536$ $p_2 = 0,005073$ $p_d = 0,435731$	146,8 (126,8; 197,3) $p_1 = 0,032115$ $p_2 = 0,000115$ $p_d = 0,506721$	1102,6 (937,3; 1120,9) $p_1 = 0,121042$ $p_2 = 0,000087$ $p_d = 0,452921$
Опытная группа №2 ($n = 10$) The experimental groups No 2 ($n = 10$)	27,7 (24,3; 50,8) $p_1 = 0,086274$ $p_2 = 0,000280$ $p_3 = 0,000280$ $p_d = 0,307435$	76,9 (44,8; 196,1) $p_1 = 0,037337$ $p_2 = 0,000703$ $p_3 = 0,103981$ $p_d = 1,0$	784,9 (708,9; 937,3) $p_1 = 0,838257$ $p_2 = 0,000378$ $p_3 = 0,078917$ $p_d = 0,102471$
Опытная группа №3 ($n = 10$) The experimental groups No 3 ($n = 10$)	149,4 (101,9; 188,5) $p_1 = 0,045590$ $p_2 = 0,000443$ $p_3 = 0,350847$ $p_4 = 0,000636$ $p_d = 0,755814$	190,9 (121,8; 208) $p_1 = 0,197622$ $p_2 = 0,000624$ $p_3 = 0,653237$ $p_4 = 0,111348$ $p_d = 0,755814$	1118,1 (1104; 1145,3) $p_1 = 0,002507$ $p_2 = 0,000443$ $p_3 = 0,182378$ $p_4 = 0,023742$ $p_d = 0,593955$
Значимость различий The significance of multiple comparisons	$p = 0,00001$	$p = 0,00001$	$p = 0,0001$

Примечание. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; p_1 – уровень значимости по сравнению с контролем; p_2 – по сравнению с показателями животных с пародонтитом; p_3 – по сравнению с животными, которым выполнялись аппликации геля, содержащего равное соотношение противовоспалительных и антибактериальных компонентов; p_4 – по сравнению с животными, которым выполнялись аппликации геля с преобладанием противовоспалительного компонента; p_d – значимость различий по сравнению с животными той же группы на 21-е сутки эксперимента; p – значимость множественных сравнений.

Notes. Data are presented as median, upper and lower quartiles. p_1 – significance level compared to control; p_2 – compared to parameters of animals with periodontitis; p_3 – compared to animals that were treated with gel containing equal ratio of anti-inflammatory and antibacterial components; p_4 – compared to animals that were treated with gel with predominantly anti-inflammatory component; p_d – significance of differences compared to animals of the same group on the 21st day of the experiment; p – significance of multiple comparisons.

гласуется с клиническими данными, отражающими увеличение сывороточных концентраций маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с пародонтитом [14]. Кроме того, в сыворотке крови у животных с пародонтитом отмечается высокий уровень маркера воспалительной активации эндотелия – sE-селектина. Альтерация эндотелия сосудов пародонта при воспалительных заболеваниях, в частности при пародонтите, описана в литературе [15]. Вместе с тем ряд авторов указывают на системный характер дисфункции эндотелия у пациентов с пародонтитом [16]. Системное повреждение эндотелиальных клеток может быть обусловлено несколькими механиз-

мами, включая действие пародонтопатогенных бактерий в ходе транзиторной бактериемии, системными проявлениями воспалительного ответа, а также влиянием метаболитов, образующихся вследствие нарушения обмена веществ в тканях пародонта [17]. У крыс с пародонтитом значительно увеличивается сывороточная концентрация СТХ – фрагментов коллагена I типа, которые являются маркером резорбции костной ткани, что согласуется с ранее опубликованными данными литературы [18].

Результаты предыдущих исследований продемонстрировали, что сочетание в геле инкапсулированных таниновой кислоты и метронидазола превосходит моно-

компонентные гели в коррекции нарушений микроциркуляции десен и структурно-функциональных изменений в тканях пародонта [10]. В ходе работы установлено, что аппликации геля, содержащего равное количество активных веществ, снижают сывороточные концентрации маркеров воспаления, воспалительной активации эндотелия и костной резорбции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение геля, в составе которого преобладает противовоспалительный компонент, обеспечивает полное восстановление уровня маркеров воспаления и резорбции костной ткани, значительно снижает активацию эндотелиальных клеток и экспрессию sE-селектина. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, превосходит аналог с равным соотношением капсул по своей эффективности в коррекции сывороточных концентраций MCP-1 на 84% и СТХ на 29% к 5-й неделе эксперимента.

Показано, что полифенолы оказывают избирательное воздействие на пародонтопатогенные микроорганизмы, особенно *P. gingivalis*, вызывают снижение уровня циркулирующих ИЛ-1-бета, ФНО-альфа и ИЛ-17 воспалительных цитокинов, которые являются признанными триггерами воспаления и прогрессирования заболевания при пародонтите. Полифенолы также могут снижать выраженность инфильтрации тканей пародонта иммунными клетками, вызываемой бактериями, что может уменьшить вторичную воспалительную альтерацию [19].

В литературе имеются указания на роль метаболитов в развитии микроциркуляторных нарушений с дисфункцией эндотелия и, в первую очередь, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые вызывают альтерацию гликокаликса эндотелиальных клеток и способствуют их воспалительной активации. Повышение уровня продуктов ПОЛ и истощение ресурса антиоксидантных систем являются характерными особенностями развития воспалительных заболеваний полости рта [20]. Ранее продемонстрированы антиоксидантные свойства, характерные для таниновой кислоты [19]. Вероятно, что повышение эффективности коррекции при увеличении в составе геля доли капсул с таниновой кислотой обусловлено противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, что позволяет предотвратить альтерацию эндотелия не только бактериями, но и медиаторами системного воспалительного ответа, а также продуктами нарушения метаболизма в тканях пародонта. Увеличение содержания в геле капсул с таниновой кислотой вызывает снижение концентрации в сыворотке крови маркера костной резорбции СТХ. Это соответствует результатам авторов, демонстрировавших ранее способность по-

лифенолов снижать потерю костной ткани у животных [21]. Данный эффект может быть обусловлен тем, что полифенольные соединения с антиоксидантным эффектом, аналогичные таниновой кислоте, обладают способностью тормозить остеокластогенез [22]. С другой стороны, показано, что таниновая кислота не препятствует пролиферации и синтетической активности остеобластов [23]. В этой связи вероятно, что влияние данного геля на ремоделирование костной ткани у крыс с пародонтитом может быть обусловлено ограничением резорбтивных процессов таниновой кислотой.

В ходе выполнения работы установлено, что гель с преобладанием антибактериальных компонентов у крыс с пародонтитом способен частично корректировать воспалительный ответ, что проявляется снижением сывороточных концентраций маркеров воспаления и костной резорбции. Гель с преобладанием антибактериальных компонентов не обеспечивает полного восстановления повышенных относительно контроля концентраций в крови MCP-1 и СТХ.

Метронидазол является эффективным средством для подавления пародонтопатогенной микрофлоры как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антибактериальными агентами [24]. В литературе имеются указания, что комбинация с наночастицами серебра позволяет повысить эффективность антибактериальных препаратов за счет снижения резистентности микроорганизмов, а также за счет лучшего проникновения в бактериальные биопленки [25]. Согласно результатам исследований других авторов, опубликованных в 2022 году, использование наночастиц серебра в качестве средства доставки метронидазола (в форме соединения с пегелированными наночастицами) значимо снижает продукцию ИЛ-6 и ФНО-альфа [26]. Указанные цитокины являются стимуляторами продукции sE-селектина у пациентов с пародонтитом [27]. Вместе с тем собственные данные свидетельствуют, что увеличение доли микрокапсул с метронидазолом и уменьшение доли микрокапсул с таниновой кислотой снижает эффективность геля в коррекции костной резорбции. Это может быть обусловлено тем, что даже в относительно небольшой дозировке метронидазол в сочетании с наночастицами серебра развивает выраженный антибактериальный эффект, дальнейшее увеличение которого невозможно. Следовательно, даже при смеси капсул с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1 антибактериальное действие является достаточным для подавления микрофлоры, а изменение соотношения капсул до 1:2 в пользу преобладания метронидазола нецелесообразно и ведет к выраженному дефициту противовоспалительного эффекта.

Заключение

При моделировании пародонтита лигатурным методом у белых крыс возникают нарушения, которые сопровождаются системным воспалительным ответом с увеличением сывороточных концентраций МСР-1, повышением уровня в крови маркеров активации эндотелиальных клеток – Е-селектина, а также маркера резорбции костной ткани с увеличением сывороточной концентрации СТХ, которые прогрессируют в период с 21-х по 35-е сутки эксперимента.

Гели, содержащие микрокапсулы с наночастицами серебра, загруженные таниновой кислотой и метронидазолом, снижают повышенные концентрации маркеров воспаления и деструкции в сыворотке крови у крыс с экспериментальным пародонтитом. Гель, содержащий капсулы с таниновой кислотой и метронидазолом в соотношении 2:1, наиболее эффективно корректирует сывороточные концентрации маркеров воспаления и резорбции костной ткани у крыс с пародонтитом по сравнению с аналогами с равным соотношением капсул и преобладанием антибактериальных компонентов.

Литература

(п.п. 8; 9; 11–27 см. References)

1. Васильева Н.А., Булгакова А.И., Солдатова Е.С. Характеристика стоматологического статуса пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Казанский мед. журнал*. 2017; 98(2): 204–10. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-204>
2. Ли О.Н., Поддубный Е.А., Горелова А.А. и др. Антимикробная терапия в стоматологии при заболевании пародонта. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2021; 63(12-3): 77–81. <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-12-3-77-81>
3. Иванов А.Н., Савкина А.А., Ленгерт Е.В. и др. Порочные круги в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2022; 27(4): 309–17. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317>
4. Романенко А.Р., Сирак С.В., Шаманова З.К. и др. Оценка эффективности комплексного лечения больных с генерализованным пародонтитом на основании индексной оценки состояния пародонта: экспериментальное рандомизированное неконтролируемое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(4): 18–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-18-27>
5. Полковникова Ю.А., Ковалёва Н.А. Современные исследования в области микрокапсулирования (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021; 10(2): 50–61. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61>
6. Иванов А.Н., Савкина А.А., Ленгерт Е.В. и др. Влияние геля с микрокапсулами, загруженными таниновой кислотой, на развитие системных проявлений эндотелиальной дисфункции при экспериментальном пародонтите у белых крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(3): 113–21. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.03.113-121>
7. Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В. и др. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023; 22(3): 78–85. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85>
10. Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В. и др. Влияние сочетанной загрузки антибактериальных и противовоспалительных компонентов в микрокапсулы с наночастицами серебра на эффективность геля в коррекции ключевых звеньев патогенеза пародонтита. *Патогенез*. 2024; 22(2): 13–20. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.13-20>

References

1. Vasilyeva N.A., Bulgakova A.I., Soldatova E.S. Characteristics of the dental status of patients with inflammatory periodontal diseases. *Kazanskij medicinskij zhurnal (Kazan medical journal)*. 2017; 98(2): 204–10. (in Russian) <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-204>
2. Li O.N., Poddubny E.A., Gorelova A.A. et al. Antimicrobial therapy in dentistry for periodontal disease. *Mezhdunarodnyj zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk (International Journal of Humanities and Natural Sciences)*. 2021; 63(12-3): 77–81. (in Russian) <https://doi.org/10.24412/2500-1000-2021-12-3-77-81>
3. Ivanov A.N., Savkina A.A., Lengert E.V. et al. Vicious circles in the pathogenesis of chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2022; 27(4): 309–17. (in Russian) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317>
4. Romanenko A.R., Sirak S.V., Shamanova Z.K. et al. Efficacy Evaluation of Combination Therapy in Patients with Generalized Periodontitis According to the Index Estimation of Periodontal Status: Experimental Randomized Single-Arm Study. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik (Kuban Scientific Medical Bulletin)*. 2023; 30(4): 18–27. (in Russian) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-4-18-27>
5. Polkovnikova Yu.A., Kovaleva N.A. Modern research in the field of microencapsulation (review). *Razrabotka i registraciya lekarstvennykh sredstv (Drug development & registration)*. 2021; 10(2): 50–61. (in Russian) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-2-50-61>
6. Ivanov A.N., Savkina A.A., Lengert E.V. et al. The effect of gel with microcapsules loaded with tannic acid on the development of systemic manifestations of endothelial dysfunction in experimental periodontitis in white rats. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 113–21. (in Russian) <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.03.113-121>

7. Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V. et al. The effect of gel containing silver nanoparticle microcapsules loaded with metronidazole on the state of the gingival microvasculature in animals with experimental periodontitis. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija (Regional blood circulation and microcirculation)*. 2023; 22(3): 78–85. (in Russian) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85>
8. Zussman M., Zilberman M. Injectable metronidazole-eluting gelatin-alginate hydrogels for local treatment of periodontitis. *J. Biomater. Appl.* 2022; 37(1): 166–79. <https://doi.org/10.1177/08853282221079458>
9. Flemming J., Meyer-Probst C.T., Speer K. et al. Preventive Applications of Polyphenols in Dentistry-A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 4892. <https://doi.org/10.3390/ijms22094892>
10. Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V. et al. Effect of combined loading of antibacterial and anti-inflammatory components into microcapsules with silver nanoparticles on the effectiveness of the gel in correcting key links in the pathogenesis of periodontitis. *Patogenez (Pathogenesis)*. 2024; 22(2): 13–20. (in Russian) <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2024.02.13-20>
11. Ionel A., Lucaciu O., Moga M. et al. Periodontal disease induced in Wistar rats – experimental study. *HVM Bioflux*. 2015; 7(2): 90–5. <https://hvm.bioflux.com.ro/docs/2015.90-96.pdf>
12. Lengert E.V., Savkina A.A., Ermakov A.V. et al. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats. *Materials Science and Engineering: C*. 2021; 126: 112144. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112144>
13. Beeton C., Garcia A., Chandy K.G. Drawing blood from rats through the saphenous vein and by cardiac puncture. *J. Vis. Exp.* 2007; 7: 266. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2565848>
14. Boström E.A., Kindstedt E., Sulniute R. et al. Increased eotaxin and MCP-1 levels in serum from individuals with periodontitis and in human gingival fibroblasts exposed to pro-inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0134608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134608>
15. Manakil J.F., Sugerman P.B., Li H. et al. Cell-surface proteoglycan expression by lymphocytes from peripheral blood and gingiva in health and periodontal disease. *J. Dent. Res.* 2001; 80(8): 1704–10. <https://doi.org/10.1177/00220345010800080501>
16. Khumaedi A.I., Purnamasari D., Wijaya I.P., Soeroso Y. The relationship of diabetes, periodontitis and cardiovascular disease. *Diabetes Metab. Syndr.* 2019; 13(2): 1675–8. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.023>
17. Farrugia C., Stafford G.P., Potempa J. et al. Mechanisms of vascular damage by systemic dissemination of the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *FEBS J.* 2021; 288(5): 1479–95. <https://doi.org/10.1111/febs.15486>
18. Xu X.C., Chen H., Zhang X. et al. Effects of oestrogen deficiency on the alveolar bone of rats with experimental periodontitis. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12(3): 3494–502. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3875>
19. Curuțiu C., Dițu L.M., Grumezescu A.M., Holban A.M. Polyphenols of honeybee origin with applications in dental medicine. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(12): 856. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120856>
20. Tripathi V., Singh S.T., Sharma V. et al. Assessment of lipid peroxidation levels and total antioxidant status in chronic and aggressive periodontitis patients: An *in vivo* study. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2018; 19(3): 287–91. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2254>
21. Basu A., Masek E., Ebersole J.L. Dietary polyphenols and periodontitis – a mini-review of literature. *Molecules*. 2018; 23(7): 1786. <https://doi.org/10.3390/molecules23071786>
22. Steffi C., Shi Z., Kong C.H. et al. Use of polyphenol tannic acid to functionalize titanium with strontium for enhancement of osteoblast differentiation and reduction of osteoclast activity. *Polymers (Basel)*. 2019; 11(8): 1256. <https://doi.org/10.3390/polym11081256>
23. Hapidin H., Romli N.A.A., Abdullah H. Proliferation study and microscopy evaluation on the effects of tannic acid in human fetal osteoblast cell line (hFOB 1.19). *Microsc. Res. Tech.* 2019; 82(11): 1928–40. <https://doi.org/10.1002/jemt.23361>
24. Muthuraj M.S.A., Janakiram S., Chithresan K. Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis. *SunText Rev. Dental Sci.* 2020; 1(4): 124. <https://doi.org/10.51737/2766-4996.2020.024>
25. Martinez-Gutierrez F., Boegli L., Agostinho A. et al. Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms. *Biofouling*. 2013; 29(6): 651–60. <https://doi.org/10.1080/08927014.2013.794225>
26. Steckiewicz K.P., Cieciorowski P., Barcińska E. et al. Silver nanoparticles as chlorhexidine and metronidazole drug delivery platforms: Their potential use in treating periodontitis. *Int. J. Nanomedicine*. 2022; 17: 495–517. <https://doi.org/10.2147/ijn.s339046>
27. Deepa L.N., Malathi K., Kavitha P., Ramesh P. Serum soluble E-selectin in periodontal health and disease. *Journal of International Medicine and Dentistry*. 2018; 5(1): 1–10. <https://doi.org/10.18320/JIMD/201805.0101>

Сведения об авторах:

Иванов Алексей Николаевич, доктор. мед. наук, зав. отделением лабораторной диагностики Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, зав. каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Ленгерт Екатерина Владимировна, мл. научн. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Савкина Ангелина Альбертовна, мл. научн. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru

Ермаков Алексей Вадимович, мл. научн. сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Кириязи Татьяна Святославовна, канд. биол. наук, доцент каф. нормальной физиологии им. И.А. Чувского ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092.9

Какалов С.М.¹, Габитов М.В.¹, Крюков И.А.¹, Долгих В.Т.¹, Лобанов А.В.², Гребенчиков О.А.¹

Нейропротекторные свойства хлорида лития на модели неонатальной ишемии-гипоксии

¹НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Введение. Неонатальная ишемия-гипоксия – тяжелое осложнение перинатального периода, приводящее к высокой летальности и стойким неврологическим нарушениям у выживших детей. Современные методы лечения, такие как терапевтическая гипотермия, имеют ограниченную эффективность, что требует поиска новых нейропротекторных стратегий. Литий, известный своими нейропротективными свойствами при других формах ишемического повреждения ЦНС, представляет интерес для применения в неонатальной практике. **Цель работы** – оценка нейропротекторных эффектов хлорида лития на модели неонатальной ишемии-гипоксии у новорожденных крыс с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) и комплексного анализа неврологического статуса.

Методика. Исследование выполнено на неонатальных крысках линии Wistar (P7, $n = 44$). Модель ишемии-гипоксии воспроизводили по модифицированному протоколу Rice-Vannucci: левую общую сонную артерию лигировали, после чего животные подвергались гипоксии (8% O₂, 92% N₂) в течение двух часов. Через 60 мин после ишемии крысята получали внутрибрюшинно либо 0,9% раствор хлорида натрия (контроль, $n = 10$), либо 4,2% раствор хлорида лития в дозе 63 мг/кг (экспериментальная группа, $n = 10$) в течение трех дней. Оценка неврологического статуса проводили на 3-, 8-, 14- и 28-е сутки с использованием батареи тестов: хватательные рефлексы передних и задних конечностей, реакция избегания обрыва, акустический испуг, открытие глаз и тест постановки конечности на опору. На 7-е сутки выполняли МРТ головного мозга на томографе 7 Тл с расчетом объема повреждения по T2-взвешенным изображениям. Статистический анализ проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. МРТ-исследование выявило значительное снижение объема повреждения головного мозга в экспериментальной группе – 7,3 мм³ против 14,1 мм³ в контроле ($p = 0,0001$), что соответствует уменьшению на 48%. Неврологическое тестирование показало улучшение в экспериментальной группе по ряду показателей: хватательный рефлекс передних конечностей на 3-и сутки ($p = 0,0451$), реакция избегания обрыва на 8-е сутки ($p = 0,0208$), акустический испуг на 14-е сутки ($p = 0,045$) и тест постановки конечности на опору на 28-е сутки ($p = 0,045$). Статистически значимых различий по хватательному рефлексу задних конечностей и открытию глаз не выявлено.

Заключение. Хлорид лития оказал выраженный нейропротекторный эффект на модели неонатальной ишемии-гипоксии, значимо снижая объем повреждения головного мозга и улучшая функциональные исходы. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего изучения лития в качестве средства адъювантной терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных.

Ключевые слова: неонатальная ишемия-гипоксия; хлорид лития; нейропротекция; модель Rice-Vannucci; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; новорожденные крысы

Для цитирования: Какалов С.М., Габитов М.В., Крюков И.А., Долгих В.Т., Лобанов А.В., Гребенчиков О.А. Нейропротекторные свойства хлорида лития на модели неонатальной ишемии-гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 117-125.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.117-125

Для корреспонденции: Габитов Михаил Валерьевич, кандидат мед. наук, научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях; e-mail: mgabitov@fnkcr.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Гребенчиков О.А.; сбор и обработка материала – Какалов С.М., Крюков И.А.; подготовка иллюстративного материала – Габитов М.В.; написание текста – Какалов С.М., Габитов М.В.; редактирование – Долгих В.Т., Лобанов А.В., Габитов М.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Финансирование. Работа выполнена по теме НИР «Цитопротекторные эффекты инертных газов для профилактики и лечения органной дисфункции при критических состояниях» (№ FGWS-2025-0015).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Поступила 27.01.2026

Принята к печати 13.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Kakalov S.M.¹, Gabitov M.V.¹, Kriukov I.A.¹, Dolgikh V.T.¹, Lobanov A.V.², Grebenchikov O.A.¹

Neuroprotective properties of lithium chloride in a model of neonatal ischemia-hypoxia

¹V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Reabilitology, 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russian Federation

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ostrovityanova Street, 1, Moscow 117513, Russian Federation

Introduction. Neonatal ischemia-hypoxia is a severe complication of the perinatal period, leading to high mortality and persistent neurological impairments in surviving children. Current treatment methods, such as therapeutic hypothermia, have limited efficacy, necessitating the search for new neuroprotective strategies. Lithium, known for its neuroprotective properties in other forms of ischemic CNS injury, is of interest for application in neonatal practice. **The aim** of this study was to evaluate the neuroprotective effects of lithium chloride in a model of neonatal ischemia-hypoxia in newborn rats using magnetic resonance imaging (MRI) and a comprehensive analysis of neurological status.

Methods. The study was performed on neonatal Wistar rat pups (P7, $n = 44$). The ischemia-hypoxia model was reproduced using a modified Rice-Vannucci protocol: the left common carotid artery was ligated, after which the animals were subjected to hypoxia (8% O₂, 92% N₂) for 2 hours. Sixty minutes after ischemia, the pups received intraperitoneal injections of either 0.9% sodium chloride solution (control, $n = 10$) or 4.2% lithium chloride solution at a dose of 63 mg/kg (experimental group, $n = 10$) for three days. Neurological status assessment was performed on days 3, 8, 14, and 28 using a battery of tests: forelimb and hindlimb grasping reflexes, cliff avoidance reaction, acoustic startle response, eye opening, and the limb placement test. On day 7, brain MRI was performed on a 7 T scanner with calculation of the lesion volume based on T2-weighted images. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test.

Results. MRI revealed a significant reduction in brain lesion volume in the experimental group – 7.3 mm³ versus 14.1 mm³ in the control group ($p = 0.0001$), corresponding to a 48% decrease. Neurological testing showed improvement in the experimental group in several parameters: forelimb grasping reflex on day 3 ($p = 0.0451$), cliff avoidance reaction on day 8 ($p = 0.0208$), acoustic startle response on day 14 ($p = 0.045$), and the limb placement test on day 28 ($p = 0.045$). No statistically significant differences were found for the hindlimb grasping reflex and eye opening.

Conclusion. Lithium chloride demonstrated a pronounced neuroprotective effect in the model of neonatal ischemia-hypoxia, significantly reducing brain lesion volume and improving functional outcomes. The obtained data justify the potential for further study of lithium as an adjuvant therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns.

Keywords: neonatal ischemia-hypoxia; lithium chloride; neuroprotection; Rice-Vannucci model; hypoxic-ischemic encephalopathy; newborn rats

For citation: Kakalov S.M., Gabitov M.V., Kriukov I.A., Dolgikh V.T., Lobanov A.V., Grebenchikov O.A. Neuroprotective properties of lithium chloride in a model of neonatal ischemia-hypoxia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 117-125. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.117-125

For correspondence: Mikhail V. Gabitov, candidate of medical sciences, scientific researcher at the laboratory of organoprotection in critical conditions; e-mail: mgabitov@fnkcr.ru

Author's contributions: study concept and design – Grebenchikov O.A.; material collection and processing – Kakalov S.M., Kriukov I.A.; preparation of illustrative material – Gabitov M.V.; text writing – Kakalov S.M., Gabitov M.V.; editing – Dolgikh V.T., Lobanov A.V., Gabitov M.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Information about the authors:

Kakalov S.M., <https://orcid.org/0009-0008-0305-2347>

Gabitov M.V., <https://orcid.org/0009-0005-9615-6118>

Kriukov I.A., <https://orcid.org/0000-0003-3121-2981>

Dolgikh V.T., <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

Lobanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5159-3227>

Grebenchikov O.A., <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Financing. The work was carried out within the framework of the research project «Cytoprotective effects of inert gases for the prevention and treatment of organ dysfunction in critical conditions» (No. FGWS-2025-0015).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The materials of the article have not been published previously.

Received 27.01.2026

Accepted 13.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Неонатальная ишемия-гипоксия – одно из самых тяжёлых осложнений перинатального периода, вызывающее высокую летальность и стойкие неврологические нарушения у выживших детей. Согласно действующим клиническим рекомендациям, гипоксически-ишемическая энцефалопатия определяется как поражение головного мозга, которое развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, наступивших в результате асфиксии при рождении. По данным Минздрава Российской Федерации («Федеральное статистическое наблюдение» форма № 32), частота неонатальной асфиксии у доношенных новорождённых в 2020 г. составила 13,3 на 1000 живорождений, что подчёркивает высокую распространённость синдрома в реальной клинической практике [1]. Впоследствии у выживших детей существенно возрастает риск развития церебрального паралича, задержки психомоторного и когнитивного развития, а также эпилепсии [2, 3]. Следует подчеркнуть, что во всем мире гипоксически-ишемическая энцефалопатия остается одной из ведущих причин повреждения головного мозга у новорожденных, с частотой 1,5 случая на 1000 живорожденных в развитых странах и 26,5 случая на 1000 детей в странах с низким уровнем дохода [4, 5].

Патофизиологическая основа неонатальной ишемии-гипоксии включает фазовый каскад: первичный энергетический дефицит вследствие снижения мозгового кровотока и доставки кислорода, последующую эксайтотоксичность, оксидантный стресс, дисфункцию митохондрий, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и активацию воспаления, приводящие к отсроченной гибели нейронов и стойкому неврологическому дефициту [6, 7, 8].

Современные возможности лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей крайне ограничены [9, 10]. Терапевтическая гипотермия является стандартом при лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии средней и тяжелой степени у доношенных новорожденных, но лишь в странах с высоким уровнем дохода [11, 12]. Однако сегодня отсутствует до-

казанная эффективность при тяжёлых формах повреждения мозга, а применение гипотермии за пределами терапевтического окна даёт противоречивые результаты, что подчёркивает настоятельную потребность в разработке дополнительных и альтернативных стратегий.

Литий широко используется в клинической практике как нормотимик. В последние два десятилетия возрос интерес к его нейропротективным свойствам, которые были выявлены на моделях нейродегенеративных заболеваний, черепно-мозговых травм, инсульта и ишемии-реперфузии [13, 14, 15]. Патогенез его действия включает ингибирование гликоген-синтазы-киназы-3 β (GSK-3 β), активацию антиоксидантного пути через транскрипционный фактор NrF-2, подавление провоспалительного ядерного фактора NF- κ B и снижение продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [16, 17, 18, 19, 20].

Экспериментальные данные продемонстрировали защитные свойства хлорида лития при ишемическом повреждении мозга в различных моделях, однако его эффективность при неонатальной ишемии-гипоксии требует дальнейшего изучения [21].

Целью настоящего исследования была оценка нейропротекторных эффектов хлорида лития на модели неонатальной ишемии-гипоксии у новорождённых крыс на основе магнитно-резонансной томографии и комплексного анализа неврологического статуса.

Методика

Эксперименты выполнены на неонатальных крысах (P7) линии Wistar массой 25–30 г ($n = 20$). Работа проведена с соблюдением «Правил лабораторной практики в РФ» (приказ Минздравсоцразвития № 708н от 23.08.2010) и международных норм гуманного обращения с животными: EU Directive 86/609/EEC (24.11.1986), Directive 2010/63/EU (22.09.2010), Европейская конвенция ETS № 123 (Страсбург, 18.03.1986, приложение 15.06.2006), Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition, 2010. Исследование соответствовало «Правилам надлежащей лабораторной практики» (приказ Минздрава РФ №199н от 01.04.2016; пп. 5, 6, 7, 12, 14, 17, 18, 22) и ГОСТ 33044-2014

(приказ Росстандарта № 1700-ст от 20.11.2014; пп. 2.1–2.3, 3.1, 3.2, 3.4, 3.7–3.9). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР – № 2/25/5 от 26.03.2025.

Животные были распределены по группам методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел; оценку неврологического статуса проводил исследователь, не осведомленный о принадлежности животного к группе. При анализе данных кодировка раскрывалась только после завершения статистической обработки. Для проведения исследования были сформированы две группы: контрольная, в которой через 60 минут после моделирования ишемии-гипоксии внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор хлорида натрия в дозе 1,5 мл/кг в течение трёх дней ($n = 10$), и экспериментальная, где по аналогичной схеме вводили 4,2% раствор хлорида лития в дозе 63 мг/кг ($n = 10$).

Моделирование неонатальной ишемии/гипоксии

Перед началом вмешательства крысят помещали в камеру с подачей изофлурана в концентрации 3 об.% для индукции анестезии. После достижения глубокой стадии наркоза животных укладывали на подогреваемую платформу (36°C) для предотвращения гипотермии. Поддержание анестезии осуществляли изофлураном в концентрации 1,5 – 2,0 об.% в 100% кислороде через миниатюрную маску; глубину наркоза контролировали по отсутствию корнеального и межпальцевого рефлексов. Модель неонатальной ишемии-гипоксии воспроизводили по модифицированному протоколу Rice-Vannucci за счет сочетания гипоперфузии мозга (перевязка сонной артерии) и гипоксии [22]. В нашей работе использовали модифицированный протокол с контролем температуры, гипоксической экспозицией и мониторингом состояния животных. После индукции анестезии крысенка укладывали на спину на подогреваемую платформу. Операционное поле шеи обрабатывали антисептиком, затем микрохирургическим скальпелем выполняли разрез кожи (~1 см) слева. Мягкие ткани разводили микроинструментами, обнажая общую сонную артерию. Далее артерию аккуратно отсепааровывали от окружающих тканей и блуждающего нерва, после чего выполняли двойное лигирование нитью 7-0 или коагулировали микроэлектродом. Успех манипуляции подтверждали отсутствием дистальной пульсации. После лигирования рану ушивали рассасывающимся материалом, обрабатывали антисептиком и помещали крысенка в термостат при 36°C на один час для восстановления перед гипоксической экспозицией. Далее крысят переносили в мультигазовый инкубатор и подвергали гипокси-

ческой экспозиции в азотно-кислородной газовой смеси (92% N₂ и 8% O₂) в течение 2 часов. Температуру поддерживали стабильной на протяжении всего воздействия; состояние животных контролировали визуально. Такой режим гипоксии соответствовал модифицированной модели Rice-Vannucci и обеспечивал воспроизведение гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у неонатальных грызунов.

Оценка неврологического статуса

Неврологический статус животных оценивали в динамике на 3-и, 8-е, 14-е и 28-е сутки после моделирования ишемии-гипоксии, следуя ранее описанным протоколам [23, 24, 25]. Батарея тестов включала оценку хватательных рефлексов, реакции избегания обрыва, акустического испуга, времени открытия глаз и комплексный тест постановки конечности на опору.

Хватательные рефлексы оценивали с третьего дня постнатального развития. Для рефлекса передних конечностей к ладонной поверхности лап прикладывали тупой стержень с легким надавливанием; положительной реакцией считали сгибание пальцев вокруг стержня. Рефлекс задних конечностей тестировали аналогично, стимулируя подушечку лапы. Оценка проводилась по трехбалльной шкале: 0 – отсутствие рефлекса, 1 – захват одной конечностью, 2 – захват обеими конечностями. Сформированным рефлекс считали при стабильном выполнении в течение двух последовательных дней.

Рефлекс постановки задних конечностей оценивали, начиная с четвертого дня. Крысенка удерживали вертикально, стимулируя тыльную сторону одной из задних лап тупой поверхностью; положительной реакцией являлось отведение лапы и постановка ее на опору. Балльная оценка: 0 – отсутствие реакции, 1 – постановка одной конечности, 2 – постановка обеих конечностей.

Реакцию избегания обрыва тестировали с четвертого дня (PD4). Животное помещали на край поверхности так, чтобы передние лапы и морда находились над обрывом. Нормальной реакцией считалось рефлекторное отворачивание от края. Оценка баллов: 0 – отсутствие движения или падение, 1 – попытка ухода со свисанием конечностей, 2 – полный отход от края.

Реакцию испуга на звук оценивали с десятого дня (PD10). Над животным подавали громкий звуковой сигнал; положительной реакцией считали резкое движение в сторону от звука. Оценка баллов: 0 – отсутствие реакции, 1 – наличие рефлекторного движения.

Открытие глаз регистрировали с двенадцатого дня. Оценка баллов: 0 – веки сомкнуты, 1 – открыт один глаз, 2 – открыты оба глаза.

Тест «Постановка конечности на опору» выполняли на 28-е сутки по методике, описанной Де Риком и модифицированной Ю. Ёолкконеном и соавт. [6, 7]. Каждое испытание оценивали: 2 балла – нормальное выполнение, 1 балл – выполнение с задержкой (> 2 с) и/или неполное, 0 баллов – отсутствие выполнения.

МРТ-исследование

На 7-е сутки проводили МРТ-исследование животных *in vivo* на томографе с индукцией магнитного поля 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Анестезию выполняли изофлураном в концентрации 1,5–2 об.%, после чего крысенка помещали в устройство позиционирования с системой стереотаксиса и терморегуляции, как описано ранее [26].

Использовали стандартный протокол исследования мозга, который включает в себя получение T2-взвешенных изображений. Для передачи радиочастотного (РЧ) сигнала использовали линейный трансмиттер с внутренним диаметром 72 мм, для детекции РЧ-сигнала – поверхностную приемную катушку для мозга крысы. Использовали следующие импульсные последовательности (ИП): RARE – ИП на основе спинного эха с параметрами: TR = 6000 мс, TE = 63,9 мс, толщина среза 0,8 мм с шагом 0,8 мм, размер матрицы 256 x 384, разрешение 0,164 x 0,164 мм/пиксель. Общее время сканирования одного животного составляло около 25 мин. Степень повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа МР-изображений с подсчетом объема поврежденного участка головного мозга. Для этого на серии МРТ-изображений с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США) рассчитывали площадь повреждения в мм² каждого среза. Для этого выделяли отдельно площади неизменной ткани здорового (S1) и поврежденного (S2) полушарий и рассчитывали площадь повреждения по формуле: $\Sigma S = S1 - S2$, где ΣS – площадь повреждения одного среза (мм²). Объем повреждения головного мозга рассчитывали по следующей формуле: $V = \Sigma S \times d$, где d – толщина одного среза (0,8 мм), ΣS – сумма площадей повреждения на всех слайдах (мм²).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием SPSS Statistics 27.0.1 и GraphPad Prism 8.0.1. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку показатели имели порядковую шкалу и распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала – Me (Q1; Q3). Сравнение групп выпол-

няли с использованием U-теста Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ проводили в режиме ослепления исследователя к распределению животных по группам.

Результаты

В группе контроля объем повреждения головного мозга на 7-е сутки после моделирования ишемии-гипоксии составил 14,1 (12,2; 15,25) мм³, что статистически значимо выше по сравнению с показателем экспериментальной группы – 7,3 (5,7; 9,6) мм³, $p = 0,0001$ (рис. 1, 2).

Неврологический статус животных оценивали на 3-и, 8-е, 14-е и 28-е сутки после моделирования неонатальной ишемии-гипоксии. Комплекс обследований включал тестирование хватательных рефлексов передних и задних конечностей, реакции избегания обрыва, реакции акустического испуга, открытие глаз, а в отдаленный период – тест «Постановка конечности на опору», отражающий интегративное сенсомоторное восстановление. Динамика неврологических показателей представлена в **таблице 1**.

На 3-и сутки у животных экспериментальной группы отмечено статистически значимое улучшение хватательного рефлекса передних конечностей по сравнению с группой контроль ($p = 0,0451$), что свидетельствует о более быстром формировании ранних сенсомоторных функций. Однако статистически значимых различий в хватательном рефлексе задних конечностей выявлено не было ($p = 0,2915$).

На 8-е сутки не наблюдали значимого улучшения рефлекса постановки задних конечностей у экспериментальной группы животных, получавших литий ($p = 0,0748$). При этом в тесте реакции избегания обрыва зарегистрировано статистически значимое улучшение показателей в экспериментальной группе по сравнению с группой контроль ($p = 0,0208$), что отражает более выраженное восстановление сложных защитных моторных реакций.

На 14-е сутки у крысят, получавших хлорид лития, зафиксирована статистически значимая более высокая выраженность реакции акустического испуга ($p = 0,045$). По показателю «открытие глаз» статистически значимых различий между группами не было ($p = 0,077$).

На 28-е сутки провели тест «Постановка конечности на опору», отражающий интегральное сенсомоторное восстановление. Хлорид лития статистически значимо улучшал исход ($p = 0,045$), что указывает на уменьшение неврологического дефицита и восстановление моторно-координационных функций в отдаленный период наблюдения (**табл. 1**).

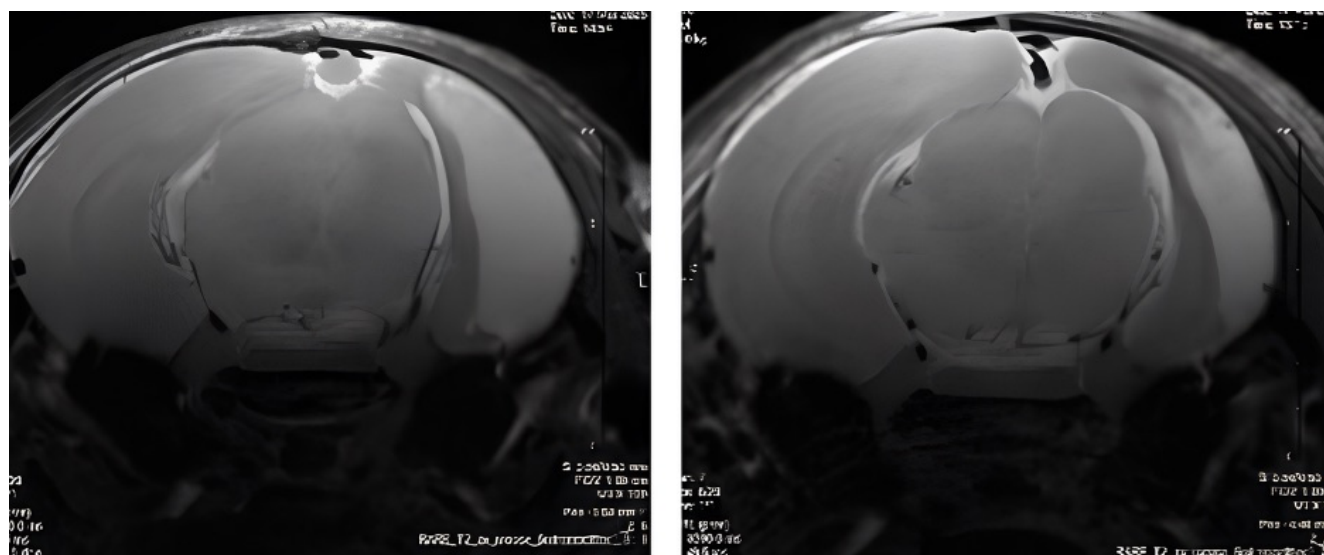


Рис. 1. МР-изображения головного мозга крысят на 7-е сутки после ишемии-гипоксии.

Примечание. Группа контроля – слева, экспериментальная группа – справа.

Fig. 1. MR images of the rat brain on the 7th day after ischemia-hypoxia.

Note. The control group is on the left, the experimental group is on the right.

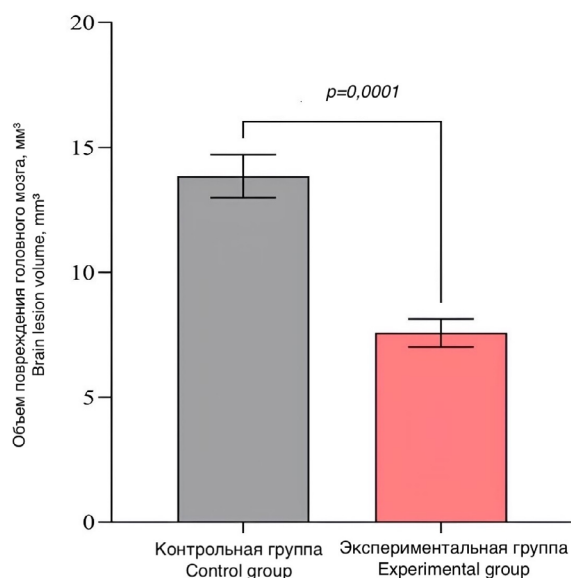


Рис. 2. Объём повреждения головного мозга в группах сравнения.

Fig.2. Volume of brain damage in comparison groups.

Обсуждение

Проведённое исследование продемонстрировало выраженный нейропротекторный эффект хлорида лития при неонатальной ишемии-гипоксии на модели Rice-Vannucci. Полученные данные, сочетающие объективные морфометрические показатели МРТ и комплекс-

ную оценку неврологического дефицита, всесторонне подтверждают способность лития уменьшать объём повреждения головного мозга и улучшать функциональный исход в отдалённом периоде. Эти результаты соответствуют поставленной цели и согласуются с литературными данными о нейропротекторном потенциале лития при различных формах ишемического повреждения ЦНС [13, 21], специфически расширяя их на модель неонатальной патологии.

Ключевым морфологическим свидетельством эффективности хлорида лития явилось статистически значимое ($p = 0,0001$) сокращение объёма ишемического повреждения на 48% по сравнению с контрольной группой. Использование высокопольной МРТ (7 Тл) обеспечило точную визуализацию зоны поражения. Уменьшение гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях в группе лечения указывает на ограничение развития вазогенного отека и цитотоксических реакций, что является прямым отражением торможения каскада вторичного повреждения. Этот выраженный церебропротективный эффект создал фундаментальную морфологическую основу для последующего функционального восстановления.

Применение серии поведенческих тестов позволило выявить положительное влияние хлорида лития на различные аспекты неврологического статуса. Улучшение хватательного рефлекса передних конечностей уже на 3-и сутки ($p = 0,0451$) свидетельствует о более благоприят-

Таблица 1 / Table 1

Динамика неврологического статуса животных после моделирования неонатальной ишемии-гипоксии**Dynamics of the neurological status of animals after modeling neonatal ischemia-hypoxia**

Сутки после ишемии-гипоксии / Days post ischemia-hypoxia	Тест / Test	Контрольная группа / Control group (n = 9–10)	Экспериментальная группа / Experimental group (n = 10)	p-value
3-и сутки / Day 3	Хватательный рефлекс передних конечностей / Forelimb grasping reflex	1 (0; 1)	1,5 (1; 2)	0,0451
	Хватательный рефлекс задних конечностей / Hindlimb grasping reflex	1 (1; 1)	1 (1; 2)	0,2915
8-е сутки / Day 8	Постановка задних конечностей / Hindlimb placing reflex	0,5 (0; 1)	1,5 (1; 2)	0,0748
	Реакция избегания обрыва / Cliff avoidance reaction	1 (0; 1)	1 (1; 2)	0,0208
14-е сутки / Day 14	Реакция испуга на звук / Acoustic startle response	0 (0; 0,25)	1 (1; 1)	0,045
	Открытие глаз / Eye opening	1 (0; 1)	1 (1; 2)	0,077
28-е сутки / Day 28	Постановка конечности на опору / Limb placement test	11,5 (8,0; 12,0)	13,0 (12,0; 13,25)	0,045

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала – Ме (Q1; Q3). Критерий статистической значимости: $p < 0,05$. В контрольной группе на 8-е, 14-е и 28-е сутки $n = 9$ из-за гибели одного животного во время анестезии при МРТ.

Note. Data are presented as median and interquartile range Me (Q1; Q3). Statistical significance criterion: $p < 0.05$. In the control group, $n = 9$ on days 8, 14, and 28 due to the loss of one animal during MRI anesthesia.

ном течении раннего постишемического периода, возможно, за счет уменьшения перифокального отека и сохранения функций спинальных мотонейронов. Наличие сложных интегративных реакций, таких как избегание обрыва ($p = 0,0208$) и испуг на звук ($p = 0,045$), свидетельствует о сохранности или более быстром восстановлении стволовых структур. Наиболее важным является статистически значимое улучшение показателей в комплексном тесте «Постановка конечности на опору» к 28-м суткам ($p = 0,045$), что указывает на стойкое улучшение сенсомоторной координации и проприоцепции. Для хватательных рефлексов задних конечностей статистически значимых различий выявлено не было, что может указывать на более выраженное повреждение поясничного отдела спинного мозга при данной модели ишемии или на более глубокие дефициты в задних конечностях.

Выявленные эффекты хорошо согласуются с известным механизмом действия лития. Ингибирование ключевого проапоптотического фермента GSK-3 β и активация сигнального пути PI3K/Akt [17, 18], вероятно, являются основными факторами, способствовавшими снижению объема некроза за счет подавления программируемой гибели нейронов. Одновременно способность лития модулировать воспалительный ответ через ингибирование фактора транскрипции NF- κ B и снижение продукции провоспалительных цитокинов [16, 20] могла ограничить вторичное повреждение, опосредованное микроглией и астроглией, что отразилось как на МРТ-картине (уменьшение отека), так и на создании более благоприятной среды для нейропластичности. Таким образом, нейропротективный эффект хлорида лития, по-видимому, реализуется через синергическое воздействие на не-

сколько звеньев патогенеза: ограничение апоптоза и снижение воспаления.

Следует отметить ряд ограничений настоящей работы. Во-первых, исследовали одну фиксированную дозу и схему введения хлорида лития, что не позволяет определить дозозависимый эффект или оптимальное терапевтическое окно. Во-вторых, для прямого подтверждения задействованных молекулярных механизмов необходимы дополнительные биохимические и иммуногистохимические исследования. Тем не менее, полученные результаты имеют важное практическое значение. Введение хлорида лития через 60 минут после ишемии моделирует клинически релевантное отсроченное вмешательство, что указывает на потенциал препарата для использования в рамках расширенного терапевтического окна. В связи с этим наиболее логичным направлением дальнейших исследований представляется изучение комбинированной терапии хлорида лития со стандартной терапевтической гипотермией, а также оценка долгосрочных когнитивных последствий такого лечения.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что хлорид лития при введении в отсроченном режиме проявляет выраженный нейропротекторный эффект на модели неонатальной ишемии-гипоксии у крыс, снижая объем повреждения головного мозга на 48% по данным МРТ. Терапия хлоридом лития способствует значимому и стойкому улучшению неврологического исхода, ускоряя восстановление сенсомоторных рефлексов в раннем периоде и приводя к улучшению комплексной сенсомоторной интеграции в отдаленном периоде. Нейропротекторное действие хлорида лития, вероятно, опосредовано синергическим подавлением апоптотических процессов и воспаления, что соответствует его известным молекулярным мишеням. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего доклинического изучения хлорида лития в качестве потенциального адъювантного средства для терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных, в том числе в комбинации с терапевтической гипотермией.

Литература

(п.п. 2–9, 11, 12, 17–25 References)

1. Ионов О.В., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н. и др. Клинические рекомендации «Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах». М.: Российское общество неонатологов, АСПМ, 2025. 72 с.
10. Эльдаров Ч.М., Стародубцева Н.Л., Шевцова Ю.А. и др. Оценка эффекта гипотермии после моделированной ишемической гипоксической энцефалопатии по метаболиту крови. *Вестник РГМУ*. 2024; (6): 144–51. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2024.069>
13. Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология*. 2021; 17(5): 101–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-101-110>
14. Гребенчиков О.А., Лобанов А.В., Шайхутдинова Э.Р. и др. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23(2): 43–9. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-2-43-49>
15. Шарикадзе Д.Т., Габитов М.В., Редкин И.В. и др. Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2025; 21(5): 44–50. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2528>
16. Шарикадзе Д.Т., Габитов М.В., Лобанов А.В. и др. Изучение влияния хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов после черепно-мозговой травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(1): 58–64. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.58-64>
26. Беда Е.Е., Габитов М.В., Гребенчиков О.А. Влияние ксенона в различных концентрациях на объем поражения головного мозга и выраженность неврологических нарушений у крыс при моделировании открытой черепно-мозговой травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(1): 26–36. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.01.26-36>

References

1. Ionov O.V., Balashova E.N., Degtyarev D.N., et al. *Clinical guidelines «Hypoxic ischemic encephalopathy of the newborn due to asphyxia during childbirth»*. Moscow: Russian Society of Neonatologists, ASPM, 2025. 72 p (in Russian)
2. Allegaert K., Macente J., Mekahli D. et al. Progression of the estimated glomerular filtration rate in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia during the first 10 days of life. *Pediatr Nephrol*. 2026; 41(1): 233–38. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06957-1>
3. Pawale D., Fursule A., Tan J. et al. Prevalence of hearing impairment in neonatal encephalopathy due to hypoxia-ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Res*. 2025; 97(3): 953–71. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03261-w>
4. Hassan B., Samin A., Loughmani T., Maryam Z. A Survey on Diagnosis and Prognosis of Prenatal Asphyxia based on Oxidant Antioxidant Balance: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev*. 2025; 21(4): 348–61. <https://doi.org/10.2174/0115733963264881231227112345>
5. Fei Q., Wang D., Yuan T. Comparison of Different Adjuvant Therapies for Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Indian J Pediatr*. 2024; 91(3): 235–41. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04563-3>

6. Millar L., Shi L., Hoerder-Suabedissen A., Molnar Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017; 11: 78. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00078>
7. Koehn L., Chen X., Logsdon A. et al. Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(23): 9193. <https://doi.org/10.3390/ijms21239193>
8. Serrenho I., Rosado M., Dinis A. et al. Stem Cell Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(6): 3142. <https://doi.org/10.3390/ijms22063142>
9. Allegaert K., Macente J., Mekahli D. et al. Progression of the estimated glomerular filtration rate in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia during the first 10 days of life. *Pediatr Nephrol.* 2026; 41(1): 233–8. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06957-1>
10. Eldarov Ch.M., Starodubtseva N.L., Shevtsova Yu.A. et al. Evaluation of the effect of hypothermia after modeled ischemic hypoxic encephalopathy by the blood metabolome. *Vestnik Russian State Medical University*. 2024; (6): 144–51. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2024.069> (in Russian)
11. Lee H.C., Costa-Nobre D.T., Katheria A.C. et al. International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Therapeutic Hypothermia in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2026; 288: 114793. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2025.114793>
12. Sabir H. Neuroprotective therapies for neonatal hypoxic-ischemic brain injury – a contemporary update. *Semin Perinatol.* 2025; 49(8): 152128. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2025.152128>
13. Cherpakov R.A., Grebenchikov O.A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General Reanimatology.* 2021; 17(5): 101–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-101-110> (in Russian)
14. Grebenchikov O.A., Lobanov A.V., Shajhutdinova E.R. et al. Cardioprotective properties of lithium chloride in a rat model of myocardial infarction. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya.* 2019; 23(2): 43–9. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-2-43-49> (in Russian)
15. Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Redkin I.V. et al. Neuroprotective Potential of Lithium Chloride in a Model of Traumatic Brain Injury. *General Reanimatology.* 2025; 21(5): 44–50. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2528> (in Russian)
16. Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Lobanov A.V. et al. The effect of lithium chloride on the level of pro-inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2025; 69(1): 58–64. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.58-64> (in Russian)
17. Li B., Wang W., Huang Y. et al. Lithium treatment promotes the activation of primordial follicles through PI3K/Akt signaling. *Biol Reprod.* 2022; 107: 1059–71. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaac150>
18. Ghanaatfar F., Ghanaatfar A., Isapour P. et al. Is lithium neuroprotective? An updated mechanistic illustrated review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023; 37(1): 4–30. <https://doi.org/10.1111/fcp.12826>
19. De-Paula V.J.R., Radanovic M., Forlenza O.V. Lithium and neuroprotection: a review of molecular targets and biological effects at subtherapeutic concentrations in preclinical models of Alzheimer's disease. *Int J Bipolar Disord.* 2025; 13(1): 16. <https://doi.org/10.1186/s40345-025-00386-7>
20. Bortolozzi A., Fico G., Berk M. et al. New Advances in the Pharmacology and Toxicology of Lithium: A Neurobiologically Oriented Overview. *Pharmacol. Rev.* 2024; 76(3): 323–57. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000007>
21. Xie C., Zhou K., Wang X. et al. Therapeutic benefits of delayed lithium administration in the neonatal rat after cerebral hypoxia-ischemia. *PLOS One.* 2014; 9(9): e107192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107192>
22. Vannucci S.J., Back S.A. The Vannucci Model of Hypoxic-Ischemic Injury in the Neonatal Rodent: 40 years Later. *Dev Neurosci.* 2022; 44(4–5): 186–93. <https://doi.org/10.1159/000523990>
23. Penny T.R., Oorschot D.E., Reynolds M.L. et al. Optimization of behavioral testing in a long-term rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci.* 2021; 43(5): 281–94. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113322>
24. Kumar A.J., Gomez M.S., Santos F.P. et al. Sensorimotor development and neurological reflex assessment in neonatal Wistar rats subjected to anoxia. *Dev Psychobiol.* 2022; 64(8): e22291. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113322> <https://doi.org/10.1002/dev.22291>
25. Nguyen A.T., Armstrong E.A., Yager J.Y. Neurodevelopmental reflex testing in neonatal rat pups. *J Vis Exp.* 2017; (122): 55261. <https://doi.org/10.3791/55261>
26. Bida E.E., Gabitov M.V., Grebenchikov O.A. The effect of xenon in various concentrations on the volume of brain damage and the severity of neurological disorders in a rat model of open traumatic brain injury. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy).* 2024; 68(1): 26–36. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.01.26-36> (in Russian)

Сведения об авторах:

Какалов Сергей Михайлович, соискатель НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

Габитов Михаил Валерьевич, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

Крюков Иван Александрович, соискатель НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

Долгих Владимир Терентьевич, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

Лобанов Александр Владимирович, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. синтетических нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова

Гребенчиков Олег Александрович, доктор мед. наук, зав. лаб. органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

© Коллектив авторов, 2026
УДК 615.8; 616.7; 616.8; 616-08; 616-009

Лушников К.В.¹, Федотчев А.И.², Бондарь А.Т.², Полевая С.А.¹, Кашехлебов К.Ю.³, Рудакова У.В.³, Мелерзанов А.В.⁴, Ведунова М.В.¹

Эффекты аудиовизуальной стимуляции мозга в диапазоне альфа-частот у пациентов с неврологическими нарушениями

¹Институт биологии и биомедицины, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

²Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пущино Московской области, ул. Институтская, д.3

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной клинический лечебно-реабилитационный центр», 170026, Тверь, ул. Горького, д. 50

⁴Институт биофизики будущего, Московский физико-технический институт, 141700, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, стр. 7

Резюме. Разработка немедикаментозных методов коррекции функциональных нарушений мозга остаётся актуальной задачей современности. Аудиовизуальный метод стимуляции мозговой активности на частоте альфа-колебаний (8–13 Гц) является перспективным направлением. В данной работе представлены результаты исследования влияния альфа-стимуляции у четырех групп пациентов: с нарушениями сна; с тревожными расстройствами; с когнитивными нарушениями; с органическими нарушениями (последствия инсульта). Общее количество пациентов $n = 288$, дизайн исследования – открытый, с активной контрольной группой. Эффекты альфа-стимуляции оценивали с помощью валидных психологических тестов до и после курса стимуляции. Основной эффект, наблюдаемый у всех групп пациентов, – значительное (около 30 %) снижение выраженности тревоги (по HADS), а также улучшение показателей социального функционирования и психического здоровья (по SF-36). В меньшей степени снижались показатели выраженности депрессии. В статье обсуждается связь между показателями тревожности, уровнем кортизола и физиологическим состоянием организма. Также рассматривается предположение о том, что альфа-стимуляция может быть эффективна при более широком спектре патологических состояний.

Ключевые слова: аудиовизуальная стимуляция мозга; альфа-стимуляция; нарушения сна; тревожное расстройство; депрессия; когнитивные нарушения; инсульт; психическое здоровье; социальное функционирование; кортизол

Для цитирования: Лушников К.В., Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Полевая С.А., Кашехлебов К.Ю., Рудакова У.В., Мелерзанов А.В., Ведунова М.В. Эффекты аудиовизуальной стимуляции мозга в диапазоне альфа-частот у пациентов с неврологическими нарушениями. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 126–134.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.126-134

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Лушников К.В., Полевая С.А., Рудакова У.В.; сбор и обработка материала – Лушников К.В., Рудакова У.В., Кашехлебов К.Ю.; написание текста – Лушников К.В., Мелерзанов А.В.; редактирование – Ведунова М.В., Федотчев А.И. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей – все соавторы.

Для корреспонденции: Лушников Константин Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры общей и медицинской генетики Института биологии и биомедицины Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, e-mail: kolushn1@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания FSWR-2025-0009 «Исследование когнитивного долголетия и способов его продления».

Конфликт интересов. Отсутствует.

Поступила 03.03.2026

Принята в печать 20.05.2026

Опубликована 30.06.2026

Lushnikov K.V.¹, Fedotchev A.I.², Bondar A.T.², Polevaya S.A.¹, Kashekhlebov K.Yu.³, Rudakova U.V.³, Melerzanov A.V.⁴, Vedunova M.V.¹

Effects of audiovisual brain stimulation in the alpha frequency range in patients with neurological disorders

¹Institute of Biology and Biomedicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Gagarina Avenue, Nizhny Novgorod, 603022

²Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences

³Institutskaya Street, Pushchino, Moscow Region, 142290 3 State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Medical and Rehabilitation Center", 50 Gorky Street, Tver, 170026

⁴Institute of Future Biophysics, Moscow Institute of Physics and Technology, 141700, Dolgoprudny, Institutsky Lane, 9, Building 7

Summary. The development of non-pharmacological methods for correcting functional brain disorders remains a relevant task of modern times. The audiovisual method of stimulating brain activity at the alpha frequency (8 – 13 Hz) is a promising approach. This paper presents the results of a study on the effects of alpha stimulation in four groups of patients: those with sleep disorders; those with anxiety disorders; those with cognitive impairments; and those with organic disorders (consequences of stroke). The total number of patients was $n = 288$, and the study design was open-label with an active control group. The effects of alpha stimulation were assessed using validated psychological tests before and after the stimulation course. The main effect observed in all patient groups was a significant (approximately 30%) reduction in anxiety levels (assessed by HADS), as well as improvements in social functioning and mental health indicators (assessed by SF-36). To a lesser extent, depression severity scores decreased. The article discusses the relationship between anxiety indicators, cortisol levels, and the physiological state of the body. It also considers the hypothesis that alpha stimulation may be effective for a broader range of pathologies.

Keywords: audiovisual brain stimulation; alpha stimulation; sleep disorders; anxiety disorder; depression; cognitive impairment; stroke; mental health; social functioning; cortisol

For citation: Lushnikov K.V., Fedotchev A.I., Bondar A.T., Polevaya S.A., Kashekhlebov K.Yu., Rudakova U.V., Melerzanov A.V., Vedunova M.V. Effects of audiovisual brain stimulation in the alpha frequency range in patients with neurological disorders. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 126-134. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.126-134

Author's contribution: The concept and design of the study were developed by Lushnikov K.V., Polevaya S.A., and Rudakova U.V.; the collection and processing of the data were carried out by Lushnikov K.V., Rudakova U.V., and Kashekhlebov K.Yu.; the text was written by Lushnikov K.V. and Melerzanov A.V.; and the editing was done by Vedunova M.V. and Fedotchev A.I. All co-authors approved the final version of the article and are responsible for the integrity of all its parts.

For correspondence: *Lushnikov Konstantin Vasilievich*, PhD, Senior Researcher at the Department of General and Medical Genetics at the Institute of Biology and Biomedicine at the National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, e-mail: kolushn1@yandex.ru

Information about the authors:

Lushnikov K.V., <https://orcid.org/0009-0008-4479-024X>

Fedotchev A.I., <https://orcid.org/0000-0001-5332-5309>

Bondar A.T., <https://orcid.org/0000-0002-6211-6864>

Polevaya S.A., <https://orcid.org/0000-0002-3896-787X>

Melerzanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4749-5851>

Vedunova M.V., <https://orcid.org/0000-0001-9759-6477>

Financing. Funding under the state assignment FSWR-2025-0009 "Research on Cognitive Longevity and Methods of Its Extension".

Conflict of interest. There is no conflict of interests.

Received 03.03.2026

Accepted 20.05.2026

Published 30.06.2026

Введение

В современных условиях при хроническом комплексном действии производственных, социальных и психо-

эмоциональных стрессовых факторов происходит нарушение механизмов адаптации и развитие сначала стойких функциональных нарушений, а затем и серьезных болезней [1].

Разработка немедикаментозных методов своевременной коррекции функциональных нарушений, вызванных стрессом, в настоящее время считается особенно актуальной задачей [2]. Аудиовизуальная альфа-стимуляция (АВС (англ. AVS) – это метод, при котором человек подвергается воздействию световых и звуковых сигналов с частотой, соответствующей альфа-ритму (8–13 Гц). Исследования показывают, что АВС может оказывать значительное влияние на когнитивные функции, такие как внимание, память, скорость обработки информации и эмоциональное состояние [3–5]. Это может быть особенно полезно для людей, испытывающих хронический стресс, так как альфа-ритм играет важную роль в процессах расслабления и восстановления [6].

Результатом исследований отечественных ученых [5, 7–10] стала разработка аудиовизуального комплекса для коррекции психосоматического состояния с системой обратной связи (фиксация частоты сердечного ритма и электроэнцефалограммы по вертексному отведению). С учётом перспективы использования данного комплекса в работе реабилитационных учреждений особый интерес представляет оценка эффектов АВС у пациентов с различными нозологиями.

Целью данного исследования была оценка влияния АВС (с помощью разработанного комплекса) на пациентов лечебно-реабилитационного центра с психическими и неврологическими расстройствами, а также нейродегенеративными заболеваниями.

Методика

Аудиовизуальный комплекс для коррекции психосоматического состояния «НейроОптим» по ТУ 32.50.50-017-68709709-2022, производства ООО НПФ «Реабилитационные технологии» (г. Нижний Новгород).

Группы испытуемых. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет, подписавшие информированное согласие на участие. Средний возраст составлял 51 год, 63% – женщины, 37% – мужчины.

Были сформированы следующие группы:

Группа 1 (72 пациента): Расстройства сна неорганической этиологии (бессонница неорганической этиологии (F51.0); сонливость (гиперсомния) неорганической этиологии (F51.1); расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии (F51.2)).

Группа 2 (72 пациента): Реакция на тяжелый стресс и посттравматические нарушения адаптации (паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревожность): F41.0; генерализованное тревожное расстройство: F41.1; смешанное тревожное и депрессивное расстройство: F41.2; посттравматическое стрессовое

расстройство: F43.1; расстройство приспособительных реакций F43.2).

Группа 3 (72 пациента): Когнитивные нарушения (легкое когнитивное расстройство: F06.7; специфическое расстройство арифметических навыков: F81.2; смешанное расстройство учебных навыков: F81.3; специфическое расстройство чтения: F81.0; нарушение активности и внимания: F90.0).

Группа 4 (72 пациента): Органические нарушения. Реабилитация последствий цереброваскулярных болезней (последствия инсульта, не уточненные как кровоизлияние или инфаркт мозга: ранний восстановительный, поздний восстановительный период, период последствий).

Одним из методологических ограничений исследования было отсутствие плацебо-контроля, что обусловлено принципиальной невозможностью имитации АВС. Поэтому в каждой группе была выделена контрольная группа (36 пациентов), – получавшая стандартное медикаментозное лечение; и опытная группа (36 пациентов), – получавшая стандартное медикаментозное лечение; дополнительно пациенты проходили сеансы АВС. Данный подход соответствует общемировой практике проведения подобных работ.

Критерии исключения. Участники испытания считались неподходящими для клинического исследования, если присутствовал хотя бы один из следующих критериев: возраст до 18 лет, наличие противопоказаний к применению медицинского изделия, участие в других исследованиях.

Противопоказания к применению: поверхностная травма головы; эпилепсия; нарушение сердечного ритма; сердечная недостаточность тяжелой степени; острое и преходящее психотическое расстройство неуточненное; заболевания глаз (патологии зрительного нерва, век, орбиты глаз, слезных каналов, слезопродуцирующей системы, конъюнктивы, роговицы, сетчатки, хрусталика, кроме аномалий рефракции); инфекционные заболевания органов слуха; лихорадочные и острые инфекционные заболевания; злокачественные и доброкачественные новообразования со склонностью к прогрессированию.

Дизайн исследования. Обследование до и после воздействия включало:

I. Осмотр невролога. II. Заполнение опросников с тестами: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [11], Шкала самооценки Спилбергера-Ханина (STAI) [12], Опросник оценки приверженности к лечению (КОП-25) [13], Шкала Цунга для самооценки депрессии (англ. Zung Self-Rating Depression Scale) (адаптация Т.И. Балашовой) [14], Методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ) [15], Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (ACE-III)

[16], Опросник SF-36 «Оценка качества жизни» (англ. The Short Form-36) [17].

Альфа-стимуляция. Воздействие состояло из 15 ежедневных сеансов АВС. В контрольных группах люди получали традиционное медикаментозное сопровождение в течение 15 дней. Имитации воздействия в контрольных группах не проводили. После чего пациенты проходили повторное обследование и тестирование.

В процессе сеанса стимуляции человек находился в кресле. Аудиовизуальное воздействие осуществлялось с помощью красных светодиодов сквозь закрытые веки (мощность светового потока не более 15 мВт/см²) и одновременно через наушники (модуляция в диапазоне I и II октав). При каждом сеансе на первом этапе проводилось воздействие линейно увеличивающейся частотой от 8 до 14 Гц. В процессе выделялась индивидуальная ведущая частота, измеренная по вертексному отведению ЭЭГ, – максимальный отклик ЭЭГ на стимуляцию в используемом диапазоне. Чаще всего индивидуальная ведущая частота находилась в диапазоне от 9 до 12 Гц, с наибольшей вероятностью – 10 Гц. Далее проводилась стимуляция на данной моно-частоте. В завершение проводилась стимуляция на плавающей частоте, которая по принципу биологической обратной связи подстраивалась под изменение текущей частоты альфа-ритма. Общее время стимуляции составляло 20 минут.

Статистический анализ. Полученные данные были проверены на нормальность распределения с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность статистических различий между выборками определялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Различия между группами считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Было обнаружено, что во всех четырех группах пациентов эффект от АВС распространяется только на три теста: HADS, STAI, SF-36 (**табл. 1**). Поскольку шкалы в разных тестах отличаются, мы приводим данные в процентах изменения до и после серии АВС.

Показатель тревоги HADS (Т) в среднем снизился наиболее существенно образом – на 30,8%, причем сильнее всего – в группе «Тревожные расстройства». Показатель депрессии HADS (Д) также достоверно снизился во всех группах, но больше всего – в группе «Нарушения сна» (**табл. 1**). Из двух показателей STAI более чувствительным оказался показатель личностной тревожности (ЛТ). SF-36 включает восемь шкал: *физическое функционирование* (ФФ, способность выдерживать физические нагрузки); *ролевое физическое функционирование* (РФФ,

отражает влияние физического состояния на повседневную деятельность); *интенсивность боли* (ИБ, влияние боли на повседневную деятельность); *общее состояние здоровья* (ОСЗ); *общая активность* (ОА, витальность, энергичность); *социальное функционирование* (СФ, качество социальных контактов); *ролевое эмоциональное функционирование* (РФЭ, характеризующее влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность) и *психическое здоровье* (ПЗ). При воздействии АВС достоверно изменились в лучшую сторону два показателя: СФ и ПЗ (**табл. 1**). При этом те же показатели контрольных групп практически не изменились (**рис. 1**).

В **таблице 2** приведены заключения невролога для пациентов опытных групп. Отмечается эффективность АВС, которая составляет от 75 до 100% в разных группах. Больше всего эффект выражен в группе 2 у пациентов с тревожными расстройствами. В процессе исследования не было отмечено жалоб и случаев непереносимости АВС.

В целом можно сделать вывод, что эффект АВС, несмотря на различные диагнозы, достаточно однообразен во всех группах пациентов.

Обсуждение

Полученные данные позволяют заключить, что АВС в первую очередь повлияла на тревожность. Эффект довольно существенный – 30%. В меньшей степени эффект коснулся показателя депрессии. При этом HADS (Д) снизился в среднем на 9%. В соответствии с показателями STAI снижение тревожности происходило на уровне личной тревожности (ЛТ), показатель реактивной тревожности (РТ) практически не изменился.

Чтобы оценить смысл полученных результатов, необходимо подробнее рассмотреть показатели ЛТ и РТ. **Личностная тревожность** – это индивидуальная особенность характера и свойство личности, проявляющееся относительно постоянным беспокойством. Человек испытывает почти постоянное чувство опасности, неопределённости; ожидание угрозы без причины, что приводит к замкнутости, малообщительности, боязни новых знакомств и недостатку мотивации и энергии. **Реактивная (ситуативная) тревожность** – это кратковременная реакция на какое-то стрессовое событие. Когда провоцирующий фактор уходит или снижает своё воздействие, состояние человека восстанавливается [12, 18].

Таким образом, воздействие АВС привело к улучшению наиболее угнетающей формы тревожности у пациентов всех четырех групп. Это, в свою очередь, отразилось на улучшении качества жизни по SF-36.

В то же время мы не отметили влияния АВС на когнитивные функции, которые измерялись с помощью

Таблица 1 / Table 1

Влияние ABC на показатели трех используемых тестов
The effect of AVS on the results of the three tests used

	Госпитальная шкала тревоги и депрессии / Hospital scale of anxiety and depression (HADS), %		Шкала самооценки тревоги Spielbergera-Xanina / Spielberger-Khanin Anxiety Self-Assessment Scale (STAI), %		Шкала оценки качества жизни пациентов / The scale of assessment of quality of life of patients (SF-36), %							
	Д D	Т A	ЛТ PA	РТ RA	ФФ PF	РФФ RPF	ИБ PI	ОСЗ OH	ОА OA	СФ SF	РФэ RRE	ПЗ MH
Нарушения сна (группа 1) Sleep disorders (group 1)	-12,7 ± 0,9*	-32,7 ± 1,2*	-9,9 ± 0,3*	-4,2 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,1	0,3 ± 0,1	2,9 ± 0,1	4,8 ± 0,2	15,3 ± 0,8*	3,4 ± 0,3	16,5 ± 0,7*
Тревожные расстройства (группа 2) Anxiety disorders (group 2)	-7,1 ± 0,6*	-39,5 ± 1,2*	-9,3 ± 0,3*	-3,3 ± 0,3	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	2,9 ± 0,2	5,1 ± 0,3	13,6 ± 0,5*	3,3 ± 0,3	14,9 ± 0,7*
Когнитивные расстройства (группа 3) Cognitive disorders (group 3)	-6,5 ± 0,9*	-25,9 ± 1,1*	-8,3 ± 0,3*	-1,9 ± 0,2	1,5 ± 0,1	-1,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	2,1 ± 0,1	3,8 ± 0,2	12,3 ± 0,6*	2,5 ± 0,3	12,3 ± 0,4*
Органические нарушения (группа 4) Organic disorders (group 4)	-9,1 ± 1,1*	-25,2 ± 1,4*	-10,2 ± 0,5*	-2,8 ± 0,2	1,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,8 ± 0,1	3,3 ± 0,1	5,0 ± 0,2	12,9 ± 0,6*	3,1 ± 0,4	12,6 ± 0,5*
Средний эффект	-8,8 ± 1,2*	-30,8 ± 1,3*	-9,4 ± 0,4*	-3,1 ± 0,3	1,5 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1	2,8 ± 0,2	4,7 ± 0,3	13,5 ± 0,7*	3,1 ± 0,1	14,1 ± 0,6*

Примечание. Представлен % эффекта в каждой группе, где за 100% принимались показатели тестов до воздействия. HADS (Д – депрессия, Т – тревога), STAI (ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность), SF-36 (СФ – социальное функционирование, ПЗ – психическое здоровье). Достоверные отличия наблюдались в отмеченных шкалах у всех представленных групп до и после ABC * $p < 0,05$. Достоверных отличий между группами нет.

Note. The % of effect is presented in each group, where the test results before the intervention were taken as 100%. HADS (D – depression, A – anxiety), STAI (PA – personal anxiety, RA – reactive anxiety), SF-36 (SF – social functioning, MH – mental health). Significant differences were observed in the marked scales in all the groups before and after ABC * $p < 0.05$. There are no significant differences between the groups.

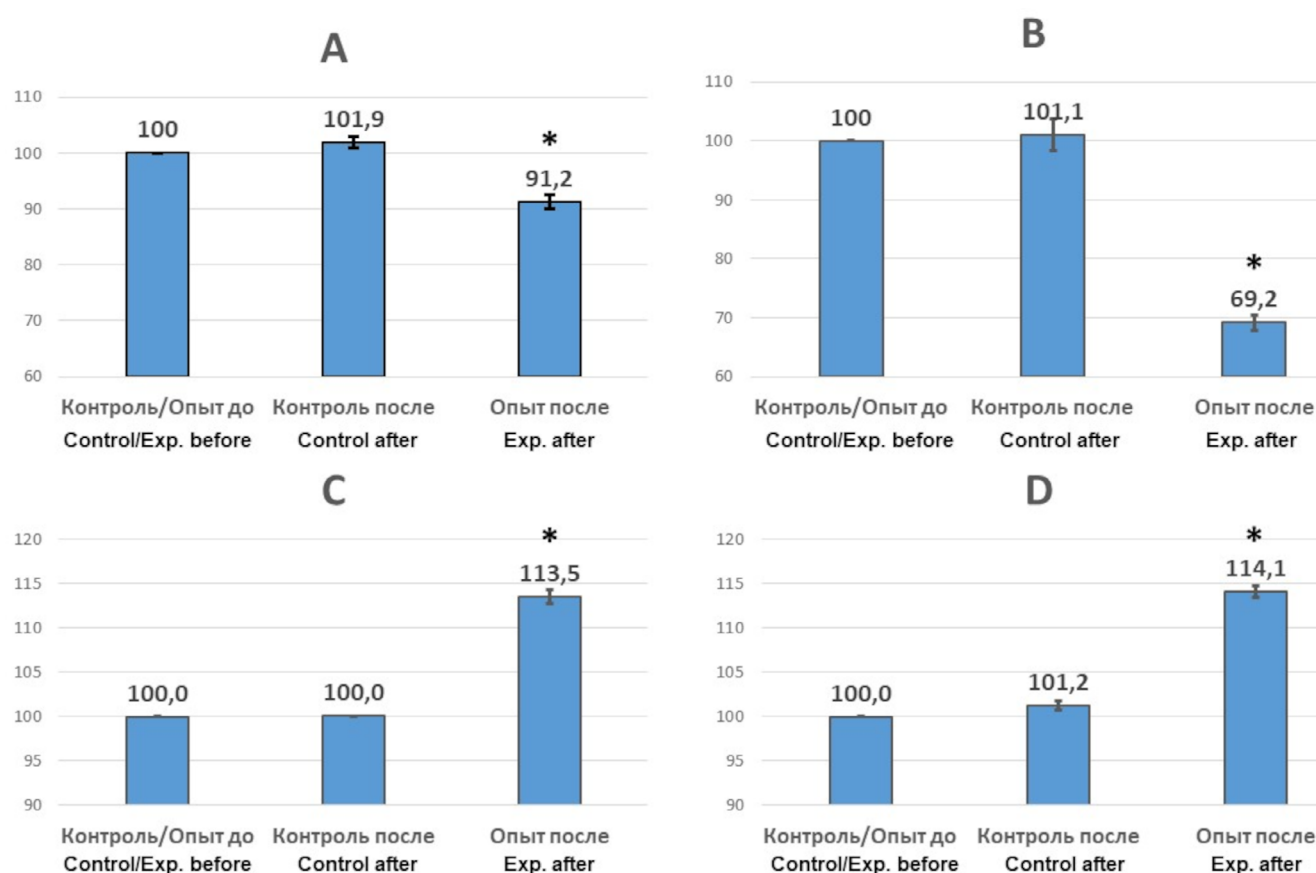


Рис. 1. Изменение показателей чувствительных к АВС в контрольных и опытных группах (суммарно для всех 4 групп пациентов), %. А – депрессия (HADS), В – тревога (HADS), С – социальное функционирование (СФ, SF-36), D – психическое здоровье (ПЗ, SF-36). Достоверное отличие до и после АВС $p < 0,05$.

Fig. 1. Changes in AVS-sensitive indicators in control and experimental groups (total for all 4 patient groups), %. А – depression (HADS), В – anxiety (HADS), С – social functioning (SF, SF-36), D – mental health (MH, SF-36). Significant difference before and after AVS $p < 0.05$.

АСЕ-III, на мотивационную сферу (КОП-25) и тип отношения к болезни (ТОБОЛ).

Мы считаем, что эффекты АВС могут проявляться на системном уровне и быть значительно больше, чем коррекция тревожных состояний, фиксируемая с помощью психологических тестов. Установлено, что тревожность тесно связана с уровнем кортизола в сыворотке крови [19]. Кортизол является ключевым функциональным биомаркером, реагирующим на стрессовые факторы, воздействующие на мозг [20]. Было показано, что у женщин при показателе STAI выше 40 обнаруживался повышенный уровень кортизола [21, 22]. Кроме того, известно, что показатели HADS также коррелируют с уровнем кортизола [6, 23]. Зафиксирована связь концентрации кортизола с различными физическими и психологическими симптомами, такими как хроническая боль [24], риск инфаркта [25], депрессия и психические заболева-

ния [26, 27], а также когнитивными показателями у здоровых пожилых людей [28].

Считается, что биохимическим выражением тревожности является отношение кортизола и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) [20]. Соотношение кортизол/ДГЭА-С отражает представляет собой баланс между катаболической и анаболической активностью [29]. Высокое соотношение кортизол/ДГЭА-С было связано с хроническим стрессом [30], депрессией [31], когнитивными расстройствами [32] и уменьшением объема гиппокампа [32]. Нарушение секреции ДГЭА-С в сочетании с повышением уровня кортизола приводит к более выраженному воздействию глюкокортикоидов на ЦНС и иммунную систему [33], усиливая важные цитотоксические эффекты по сравнению с иммуномодулирующими эффектами, которые глюкокортикоиды оказывают на клетки-мишени [34].

Таблица 2 / Table 2

Заключения невролога об эффективности курса ABC
Conclusions of a neurologist on the effectiveness of the AVS course

Группы пациентов Patient groups	Эффективность лечения Effectiveness of treatment
Группа 1. Расстройства сна Group 1. Sleep disorders	Лечение эффективно у 34 пациентов (94,4% прошедших полный курс лечения) и малоэффективно у 2 пациентов (5,6% прошедших полный курс лечения) Treatment was effective in 34 patients (94.4% of those who completed the full course of treatment) and ineffective in 2 patients (5.6% of those who completed the full course of treatment)
Группа 2. Тревожное расстройство Group 2. Anxiety disorder	Лечение эффективно у 36 пациентов (100% прошедших полный курс лечения) Treatment was effective in 36 patients (100% of those who completed the full course of treatment)
Группа 3. Когнитивные нарушения Group 3. Cognitive disorder	Лечение эффективно у 27 пациентов (75% прошедших полный курс лечения) и не эффективно у 9 пациентов (25% прошедших полный курс лечения) Treatment was effective in 27 patients (75% of those who completed the full course of treatment) and ineffective in 9 patients (25% of those who completed the full course of treatment)
Группа 4. Органические нарушения Group 4. Organic disorders	Лечение эффективно у 27 пациентов (75% прошедших полный курс лечения) и не эффективно у 9 пациентов (25% прошедших полный курс лечения) Treatment was effective in 27 patients (75% of those who completed the full course of treatment) and ineffective in 9 patients (25% of those who completed the full course of treatment)

Примечание. Под эффективностью понимается улучшение функций психоэмоционального состояния: b1301 мотивация, b1401 переключение внимания, b1400 устойчивость внимания, b1521 регуляция эмоций (по МКФ).

Note. Effectiveness is understood as improvement of functions of psychoemotional state: b1301 motivation, b1401 attention switching, b1400 attention stability, b1521 regulation of emotions (according to International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)).

На основании приведенных данных, можно рассматривать эффекты ABC – как потенциальный немедикаментозный способ коррекции более широкого спектра патологий.

Заключение

Альфа-стимуляция показала выраженный противотревожный эффект. Тревога снижалась за счет личност-

ной тревоги, что привело к улучшению качества жизни по показателям психического здоровья и социального функционирования. Наиболее чувствительные тесты для фиксации эффектов альфа-стимуляции – HADS, STAI и SF-36. Потенциал альфа-стимуляции может быть гораздо больше, чем коррекция когнитивных нарушений и тревожных состояний.

Литература
(п.п. 3; 4; 6; 16; 17; 19–22; 24–34 см. References)

1. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(5): 131–37. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>

2. Леонова А.Б. Комплексные психологические технологии управления стрессом и оценка индивидуальной стресс-резистентности: опыт интеграции различных исследовательских парадигм. *Вестник Московского университета. Серия 14. Психология*. 2016; (3): 63–72. <https://doi.org/10.11621/vsp.2016.03.63>

5. Федотчев А.И., Полевая С.А., Парин С.Б. *Резонансное нейробиоуправление для улучшения когнитивных функций мозга: монография*. Нижний Новгород: ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2024; 191 с. ISBN 978-5-91326-898-3

7. Федотчев А.И. Эффекты фотостимуляции, управляемой ЭЭГ человека. *Биофизика*. 2019; 64(2): 358–61. <https://doi.org/10.1134/S0006302919020157>

8. Федотчев А.И., Парин С.Б., Громов К.Н. и др. Комплексная обратная связь от биопотенциалов мозга и сердца в коррекции стресс-индуцированных состояний. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2019; 69(2): 187–93. <https://doi.org/10.1134/S0044467719020059>

9. Федотчев А.И. Коррекция стресс-индуцированных состояний сенсорными воздействиями, автоматически модулируемыми эндогенными ритмами человека. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2022; 72(1): 3–10 <https://doi.org/10.31857/S0044467721060034>

10. Федотчев А.И., Парин С.Б., Савчук Л.В., Полевая С.А. Механизмы светомузыкальной стимуляции, управляемой собственными или чужими биопотенциалами мозга и сердца. *Современные технологии в медицине*. 2020; 12(4): 23–29. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.03>

11. Кукушина А.А., Котельникова А.В., Рассулова М.А., Дайлидович В.С. Исследование психометрических свойств «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS), рекомендованной для врачей общесоматической практики, на выборке пациентов с нарушением двигательных функций. *Клиническая и специальная психология*. 2023; 12(2): 1–24. <https://doi.org/10.17759/cpse.2023120201>
12. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: практическое руководство по психологической диагностике. СПб.: Речь, 2005; 208 с. ISBN 5-9268-0364-0
13. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27(1): 74–8.
14. Райгородский Д.Я. *Практическая психодиагностика: методики и тесты*. М.: БахраХ-М, 2011; 672 с. ISBN 978-5-94648-092-5
15. Коцюбинский А.П., Аристова Т.А., Дитятковский М.А., Горбунова С.Л. *Методики психологической диагностики больных с эндогенными психическими расстройствами: усовершенствованная медицинская технология*. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2007; 49 с. ISBN 978-5-94651-030-1
18. Астапов В.М. *Тревога и тревожность: хрестоматия*. Москва: ПЕРСЕ, 2008. 239 с. ISBN 978-5-9292-0167-2.
23. Гаус О.В., Ливзан М.А. При синдроме раздражённой кишки уровень зонулина ассоциирован с уровнями кортизола, дофамина и серотонина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 212(4): 37–48. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-esg-212-4-37-48>

References

1. Yesin R.G., Yesin O.R., Khakimova A.R. Stress-Induced Disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry)*. 2020; 120(5): 131–7. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131> (in Russian)
2. Leonova A.B. Complex psychological technologies of stress management and assessment of individual stress resistance: experience of integration of various research paradigms. *Moscow University Psychology Bulletin*. 2016; 3: 63–72. <https://doi.org/10.11621/vsp.2016.03.63> (in Russian)
3. Gundlach C, Forschack N. Commentary: Alpha synchrony and the neurofeedback control of spatial attention. *Front. Neurosci*. 2020; 14: 597. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00597>
4. Sadaghiani S., D'Esposito M. Functional characterization of the cingulo-opercular network in the maintenance of tonic alertness. *Cereb. Cortex*. 2015; 25(9): 2763–73. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu072>
5. Fedotchev A.I., Polevaya S.A., Parin S.B. *Resonant neurobiocontrol to improve cognitive functions of the brain: a monograph*. Nizhny Novgorod: N.I. Lobachevsky NNSU. 2024; 191 p. ISBN 978-5-91326-898-3 (in Russian)
6. Faresjö Å.O., Jullander M., Götmalm S., Theodorsson E. Higher perceived stress and poorer health reflected in elevated cortisol concentrations measured in extracts of hair from middle-aged healthy women. *BMC Psychology*. 2014; 2: 30. <https://doi.org/10.1186/s40359-014-0030-7>
7. Fedotchev A.I. Effects of photostimulation controlled by human EEG. *Biophysics*. 2019; 64(2): 358–61. <https://doi.org/10.1134/S0006302919020157> (in Russian)
8. Fedotchev A.I., Parin S.B., Gromov K.N. et al. Complex feedback from the biopotentials of the brain and heart in the correction of stress-induced states. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2019; 69(2): 187–93. <https://doi.org/10.1134/S0044467719020059> (in Russian)
9. Fedotchev A.I. Correction Of Stress-Induced States Via Sensory Stimulation Automatically Modulated By Human Endogenous Rhythms. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2022; 72(1): 3–10 <https://doi.org/10.31857/S0044467721060034> (in Russian)
10. Fedotchev A.I., Parin S.B., Savchuk L.V., Polevaya S.A. Mechanisms of Light and Music Stimulation Controlled by a Person's Own Brain and Heart Biopotentials or Those of Another Person. *Sovremennye tehnologii v medicine (Modern Technologies in Medicine)*. 2020; 12(4): 23–9. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.03> (in Russian)
11. Kukshina A.A., Kotelnikova A.V., Rassulova M.A., Dailidovich V.S. Investigation of the Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Recommended for General Medical Practitioners, on a Sample of Patients with Impaired Motor Functions. *Clinical Psychology and Special Education*. 2023; 12(2): 1–24. <https://doi.org/10.17759/cpse.2023120201> (in Russian)
12. Batarshchev A.V. *Basic psychological properties and self-determination of personality: a practical guide to psychological diagnostics*. St. Petersburg: Rech, 2005; 208 p. ISBN 5-9268-0364-0 (in Russian)
13. Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy Russian Universal Questionnaire for Quantitative Assessment of Treatment Adherence (KOP 25). *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018; 27(1): 74–8. (in Russian)
14. Raigorodsky D.Ya. *Practical Psychodiagnostics: Methods and Tests*. Moscow: BakhraKh-M, 2011; 672 p. ISBN 978-5-94648-092-5 (in Russian)
15. Kotsyubinsky A.P., Aristova T.A., Dityatkovsky M.A., Gorbunova S.L. *Methods of psychological diagnostics of patients with endogenous mental disorders: an improved medical technology*. St. Petersburg: V.M. Bekhterev St. Petersburg Research Psychoneurological Institute, 2007; 49 p. ISBN 978-5-94651-030-1 (in Russian)
16. Bruno D., Schurmann Vignaga S.S. Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: a critical review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2019; 15: 441–7. <https://doi.org/10.2147/NDT.S151253>
17. Ware J.E. *SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide*. Boston, Mass.: The Health Institute, New England Medical Center, 1993; 316 p. ISBN 978-1891810060
18. Astapov V.M. *Anxiety and Anxiety: A Reader*. Moscow: PERSE, 2008. 239 p. ISBN 978-5-9292-0167-2. (in Russian)
19. Fan F., Zou Y., Ma A. et al. Hormonal changes and somatopsychologic manifestations in the first trimester of pregnancy and post partum. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2009; 105(1): 46–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.12.001>

20. Leff-Gelman P., Flores-Ramos M., Carrasco A.E.Á. et al. Cortisol and DHEA S levels in pregnant women with severe anxiety. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1): 393. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02788-6>
21. Alipour Z., Lamyian M., Hajizadeh E. Anxiety and fear of childbirth as predictors of postnatal depression in nulliparous women. *Women and Birth*. 2012; 25(3): e37–43. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2011.09.002>
22. Van den Bergh B.R.H., Van Calster B., Smits T. et al. Antenatal maternal anxiety is related to HPA axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(3): 536–45. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301450>
23. Gaus O.V., Livzan M.A. Zonulin levels are associated with cortisol, dopamine, and serotonin levels in irritable bowel syndrome. *Èksperimental'naâ i kliničeskââ gastroènterologiâ (Experimental and Clinical Gastroenterology)*. 2023; 212(4): 37 – 48. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-37-48> (in Russian)
24. Van Uum S.H.M., Sauvé B., Fraser L.A. et al. Elevated content of cortisol in hair of patients with severe chronic pain: A novel biomarker for stress: Short communication. *Stress*. 2008; 11(6): 483–8. <https://doi.org/10.1080/10253890801887388>
25. Pereg D., Gow R., Mosseri M. et al. Hair cortisol and the risk for acute myocardial infarction in adult men. *Stress*. 2011; 14(1): 73–81. <https://doi.org/10.3109/10253890.2010.511352>
26. Dettenborn L., Muhtz C., Skoluda N. et al. Introducing a novel method to assess cumulative steroid concentrations: increased hair cortisol concentrations over 6 months in medicated patients with depression. *Stress*. 2012; 15(3): 348–53. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.619239>
27. Steudte S., Kirschbaum C., Gao W. et al. Hair cortisol as a biomarker of traumatization in healthy individuals and posttraumatic stress disorder patients. *Biological Psychiatry*. 2013; 74(9): 639–46. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.03.011>
28. Pulpulos M.M., Hidalgo V., Almela M. et al. Hair cortisol and cognitive performance in healthy older people. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 44: 100–11. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.002>
29. Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K., Ellinger I. Physiology and Pathophysiology of Steroid Biosynthesis, Transport and Metabolism in the Human Placenta. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9: 1027. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01027>
30. Moriguchi Jeckel C.M. M., Lopes R.P., Berleze M.C. et al. Neuroendocrine and immunological correlates of chronic stress in 'strictly healthy' populations. *Neuroimmunomodulation*. 2009; 17(1): 9–18. <https://doi.org/10.1159/000243080>
31. Young A.H., Gallagher P., Porter R.J. Elevation of the Cortisol-Dehydroepiandrosterone Ratio in Drug-Free Depressed Patients. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159(7): 1237–9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1237>
32. Jin R.O., Mason S., Mellon S.H. et al. Cortisol/DHEA ratio and hippocampal volume: A pilot study in major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 72: 139–46. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.06.017>
33. Luz C., Dornelles F., Preissler T. et al. Impact of psychological and endocrine factors on cytokine production of healthy elderly people. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2003; 124(8–9): 887–95. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(03\)00148-9](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(03)00148-9)
34. Vianna P., Bauer M.E., Dornfeld D., Chies J.A.B. Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Medical Hypotheses*. 2011; 77(2): 188–91. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.007>

Сведения об авторах:

Лушников Константин Васильевич, старший научный сотрудник кафедры общей и медицинской генетики ИББМ ННГУ, к.б.н., e-mail: kolushn1@yandex.ru

Федотчев Александр Иванович, ведущий научный сотрудник ИБК РАН, д.б.н., e-mail: fedotchev@mail.ru

Бондарь Александр Тимофеевич, старший научный сотрудник ИБК РАН, к.б.н., e-mail: a_bond@rambler.ru

Полевая Софья Александровна, профессор кафедры психофизиологии факультета социальных наук ННГУ, д.б.н., e-mail: s453383@mail.ru

Кашехлебов Константин Юрьевич, врач-невролог, врач функциональной диагностики, врач-психиатр ГБУЗ «ОКЛРЦ», e-mail: Kashekhlebov.KY@tversu.ru

Рудакова Ульяна Викторовна, клинический психолог ГБУЗ «ОКЛРЦ», e-mail: zav.platmed@mail.ru

Мелерзанов Александр Викторович, заместитель директора ИББ МФТИ, к.м.н., e-mail: melerzanov.av@mipt.ru

Ведунова Мария Валерьевна, директор ИББМ ННГУ, д.б.н., e-mail: vedunova@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2026

УДК 616.61-008.64-577.19:612.017.2

Пятченков М.О.¹, Кудрявцев И.В.², Щербаков Е.В.¹, Серебрякова М.К.², Дорошук К.С.¹, Крюков Е.В.¹**Влияние метаболитов кишечных бактерий на субпопуляционный состав Т-хелперов 17 типа у больных, получающих лечение программным гемодиализом**¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Лебедева, д. 6²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Павлова, д. 12

Актуальность. Терминальная почечная недостаточность (ТПН) тесно связана с дисфункцией врожденного и адаптивного иммунитета. Немаловажная роль в этих нарушениях отводится кишечному дисбиозу. Между тем фенотипический профиль Т-хелперов 17 типа (Th17) и влияние на него метаболитов кишечных бактерий у больных ТПН остается в значительной степени неизученным. **Цель исследования** – изучить изменения субпопуляционного состава Th17 у пациентов на программном гемодиализе, а также оценить взаимосвязь выявленных нарушений с содержанием п-крезил сульфата (ПКС), индоксил сульфата (ИС), триметиламин-N-оксида (ТМАО) и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК).

Методика. У 30 гемодиализных больных и 30 лиц без нарушения функции почек с помощью проточной цитометрии изучены общее содержание и субпопуляции Th17. Сывороточный уровень ТМАО определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, ИС и ПКС – методом иммуноферментного анализа, общее содержание фекальных КЦЖК, в том числе концентрацию уксусной, пропионовой и масляной кислот – методом газожидкостной хроматографии.

Результаты. Абсолютное и относительное содержание Th17 клеток значимо не различалось между группами. В то же время у больных ТПН отмечалось значимое снижение абсолютной концентрации субпопуляций «дважды-негативных» (DN) и class Th17; значимое снижение доли Th17 в рамках пула Т-хелперов центральной памяти (СМ), сопровождающееся выраженным сокращением субпопуляций «дважды-негативных» (DN) Th17 и Th17.1 клеток; значимое снижение class Th17 и DP Th17 субпопуляций при отсутствии изменений в относительном содержании всех Th17 клеток в общем пуле Т-хелперов эффекторной памяти (ЕМ).

Количество DN Th17 клеток у диализных больных значимо прямо коррелировало с общим содержанием КЦЖК, и, в частности, с концентрацией масляной кислоты. Кроме того, количество DN Th17 и class Th17 клеток было значимо связано отрицательной связью с сывороточной концентрацией ИС. Концентрация масляной кислоты также значимо коррелировала с относительным содержанием Th17 в рамках пула СМ Т-хелперов. При этом доля DN Th17 этих клеток была значимо прямо связана с содержанием пропионовой и масляной кислот, тогда как доля Th17.1 клеток значимо прямо коррелировала только с концентрацией масляной кислоты. Значимых взаимосвязей между содержанием микробных метаболитов и изменениями субпопуляционного состава Th17 в рамках пула ЕМ Т-хелперов установлено не было.

Заключение. Уменьшение уровня фекальных КЦЖК (преимущественно масляной кислоты) и повышение сывороточной концентрации ИС у больных ТПН ассоциировано со снижением абсолютной концентрации DN и class субпопуляций Th17 клеток, а также со снижением относительного содержания Th17, включая сокращение доли DN и Th17.1 субпопуляций этих клеток в рамках пула СМ Т-хелперов.

Ключевые слова: Т-хелперы 17 типа (Th17); короткоцепочечные жирные кислоты; индоксил сульфат; терминальная почечная недостаточность

Для цитирования: Пятченков М.О., Кудрявцев И.В., Щербаков Е.В., Серебрякова М.К., Дорошук К.С., Крюков Е.В. Влияние метаболитов кишечных бактерий на субпопуляционный состав Т-хелперов 17 типа у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 135-145.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.135-145

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Крюков Е.В., Пятченков М.О.; сбор и обработка материала – Щербаков Е.В., Дорошук К.С.; выполнение и анализ данных проточной цитометрии – Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка – Кудрявцев И.В., Щербаков Е.В.; написание текста – Пятченков М.О., Кудрявцев И.В.; редактирование – Крюков Е.В.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Пятченков Михаил Олегович, e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.02.2025

Принята 16.12.2025

Опубликована 30.06.2026

Pyatchenkov M.O.¹, Kudryavtsev I.V.², Shcherbakov E.V.¹, Serebryakova M.K.², Doroshchuk K.S.¹, Kryukov E.V.¹

Effect of gut microbiota-derived metabolites on T-helper 17 cells profile in patients on maintenance hemodialysis

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

²Institute of Experimental Medicine, 12 Akademika Pavlova St., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation

End-stage renal disease (ESRD) is closely associated with dysfunction of innate and adaptive immunity. Intestinal dysbiosis plays an important role in these disorders. Meanwhile, the phenotypic profile of type 17 T-helper cells (Th17) and the effect of intestinal bacterial metabolites on it in patients with ESRD remains largely unexplored. The **aim of the study** was to investigate changes in the composition of the Th17 subpopulations in patients on maintenance hemodialysis, as well as to evaluate the relationship of the identified disorders with the content of p-cresyl sulfate (PCS), indoxyl sulfate (IS), trimethylamine-N-oxide (TMAO) and short-chain fatty acids (SCFA).

Methods. The total content and subpopulations of Th17 were studied in 30 hemodialysis patients and 30 individuals without impaired renal function using flow cytometry. The serum level of TMAO was determined by high-performance liquid chromatography in combination with mass spectrometry, IS and PCS – by enzyme immunoassay, the total content of fecal SCFAs, including concentrations of acetic, propionic, and butyric acids – by gas-liquid chromatography.

Results. The absolute and relative content of Th17 cells did not significantly differ between the groups. At the same time, dialysis patients showed a significant decrease in absolute concentrations of «double-negative» (DN) and class Th17 subpopulations; significant decrease in Th17 fraction in the T-helper cells pool of central memory (CM), accompanied by a marked reduction in the subpopulations of DN Th17 and Th17.1 cells; significant decrease in the class Th17 and «double-positive» (DP) Th17 subpopulations in the absence of changes in relative content of all Th17 cells in the total T-helper cells pool of effector memory (EM).

Number of DN Th17 cells in dialysis patients was significantly directly correlated with the total concentration of SCFA, particular, with the level of butyric acid. In addition, the number of DN Th17 and class Th17 cells were significantly negatively related to the serum concentration of IS. Butyric acid concentration was also associated with a relative Th17 content within the pool of CM T-helper cells. At the same time, the DN Th17 fraction of these cells was directly and significantly related to the concentrations of propionic and butyric acids, whereas the percentage of Th17.1 cells were significant correlated only with the concentration of butyric acid. There were no significant associations of microbial metabolites with the changes in the Th17 subpopulation composition within the pool of EM T-helper cells.

Conclusion. Reduced levels of fecal SCFAs (mainly butyric acid) and an increase serum concentration of IS in patients on maintenance hemodialysis associated with a decrease in the absolute concentration of DN and class subpopulations of Th17 cells, as well as with a decrease in the relative content of Th17, including a decrease in the proportion of DN and Th17.1 subpopulations of these cells within the pool of CM T helper cells.

Keywords: T-helper type 17 (Th17); short-chain fatty acids; indoxyl sulfate; end-stage renal disease

For citation: Pyatchenkov M.O., Kudryavtsev I.V., Shcherbakov E.V., Serebryakova M.K., Doroshchuk K.S., Kryukov E.V. Effect of gut microbiota-derived metabolites on T-helper 17 cells profile in patients on maintenance hemodialysis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 135-145. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.135-145

Author's contribution: the concept and design of the study – Kryukov E.V., Pyatchenkov M.O.; collection and processing of material – Shcherbakov E.V., Doroshchuk K.S.; flow cytometry analysis and interpretation of the received data – Kudryavtsev I.V., Serebryakova M.K.; preparation of illustrative material, statistical processing – Kudryavtsev I.V., Shcherbakov E.V.; writing the text – Pyatchenkov M.O., Kudryavtsev I.V.; editing the text – Kryukov E.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

For correspondence: **Mikhail O. Pyatchenkov**, PhD, Cand. Sci. (Med.), Associated Professor of Nephrology and blood purification Department, e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Information about the authors:

Pyatchenkov M.O., <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

Kudryavtsev I.V., <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>

Shcherbakov E.V., <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

Serebryakova M.K., <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>

Doroshchuk K.S., <https://orcid.org/0009-0005-2027-1590>

Kryukov E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 04.02.2025

Accepted 16.12.2025

Published 30.06.2026

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП), поражающая более 10% населения планеты в развитых странах, является в настоящее время одним из наиболее значимых неинфекционных заболеваний и несет высокое социальное и экономическое бремя [1, 2]. Независимо от основного заболевания, приведшего к нарушению функции почек, пациенты с ХБП характеризуются сходным профилем сопутствующей патологии, включающим анемию, минерально-костные нарушения, когнитивные нарушения и саркопению [3]. Существует тесная взаимосвязь между почечной недостаточностью и дисфункцией иммунной системы, которая сочетает хроническое воспаление низкой степени активности и неспособность поддерживать защитные иммунные реакции [4]. Хроническое воспаление, вызванное ХБП, связано с заметным повышением сердечно-сосудистой смертности, в то время как неадекватный иммунный ответ повышает риск злокачественных новообразований и инфекций [5]. Недавняя пандемия SARS-CoV-2 стала яркой иллюстрацией этой проблемы: у пациентов с ХБП и COVID-19 наблюдались более выраженная лимфопения, вырабатывалось меньше антител и клеток-эффекторов против SARS-CoV-2, а также повышался риск смерти по сравнению с лицами с нормальной функцией почек [6].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе иммунных дисфункций, связанных с ХБП, долгое время оставались неизученными. Прогресс последних десятилетий связал эти изменения с патологией кишечного барьера и кишечным дисбиозом [7]. Кишечник считается крупнейшим органом иммунной системы в организме человека и играет центральную роль в регуляции иммунного гомеостаза. Эпителиальные клетки обеспечивают физический барьер и тесно взаимодействуют с резидентной микрофлорой, а также инфильтрирующими ткань лимфо-

цитами, макрофагами и дендритными клетками. Эта коммуникация формирует специфические иммунные реакции на антигены, уравнивая толерантность и эффектор-ные иммунные функции. Состав микробиома кишечника влияет на развитие иммунной системы и модулирует иммунные медиаторы, которые, в свою очередь, влияют на кишечный барьер. В то же время кишечный дисбиоз может способствовать нарушению целостности кишечного барьера и связан с повышенной восприимчивостью организма к различным заболеваниям [8, 9].

Значительная роль в поддержании барьерной функции кишечника при иммунном ответе отводится Т-хелперам 17-го типа (Th17). Эти клетки представляют собой особую разновидность CD4⁺ Т-лимфоцитов, секретируют провоспалительные цитокины ИЛ-17, ИЛ-21 и ИЛ-22. Они опосредуют реакции, направленные на уничтожение внеклеточных бактерий и грибов, путем организации постоянного притока нейтрофилов и индукции выработки антимикробных пептидов эпителиальными клетками барьерных тканей, таких как кишечник, легкие и кожа [10]. Кроме того, Th17 являются важным участником иммунного дисбаланса, часто наблюдаемого при острой и хронической патологии почек [11].

При ХБП многочисленные внешние и внутренние факторы приводят к значительным изменениям состава кишечной микробиоты. Этот уремический дисбиоз сопровождается повышенной выработкой кишечными бактериями различных токсичных метаболитов, таких как п-крезил сульфата (ПКС), индоксил сульфата (ИС) и триметиламин-N-оксида (ТМАО) [12]. Результаты многочисленных исследований выявили тесную взаимосвязь между повышенными уровнями этих соединений в сыворотке крови и различными осложнениями ХБП. Причем риск неблагоприятных исходов был наиболее значимым у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), получающих ле-

чение гемодиализом и перитонеальным диализом [13]. Содержание бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), напротив, снижается. Эти соединения (главным образом ацетат, пропионат и бутират) образуются в результате ферментации анаэробными бактериями толстой кишки пищевых волокон, резистентного крахмала и олигосахаридов, и представляют собой универсальные молекулы, участвующие в передаче клеточных сигналов при широком спектре физиологических и патологических состояний [14, 15]. Таким образом, аберрантный состав кишечной микробиоты и ее метаболическая активность, вероятно, участвуют в Th17-опосредованных иммунных нарушениях, наблюдаемых у пациентов с ХБП. Проверке этой гипотезы было посвящено настоящее исследование.

Цель работы – изучить изменения в фенотипах Th17-клеток у пациентов на программном гемодиализе, а также оценить взаимосвязь выявленных нарушений с сывороточным уровнем п-крезил сульфата, индоксил сульфата, триметиламин-N-оксида и содержанием фекальных короткоцепочечных жирных кислот.

Методика

Исследуемую группу составили 30 (14 мужчин/16 женщин) пациентов с ТПН, которые проходили 4-часовые сеансы гемодиализа три раза в неделю не менее 6 последних месяцев. Медиана возраста обследованных больных составила 61,5 [50,8; 68] лет, индекс массы тела – 27,3 [24,2; 31,1] кг/м², длительность терапии гемодиализом – 38 [24; 82] месяцев, коэффициент очищения по мочеvine (Kt/V) – 1,47 [1,4; 1,56].

Группа контроля была представлена 30 (16 мужчин/14 женщин) добровольцами без клинических признаков, указывающих на повреждение почек, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации по формуле СКД EPI – 79 [75; 97] мл/мин/ 1,73м². Медиана их возраста составила 62 [53,3; 66,3] лет, индекс массы тела – 28,2 [24,4; 30,9] кг/м². Таким образом, группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам.

Критерии не включения: острые инфекции, вирусные гепатиты, неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, злокачественные новообразования, белково-энергетическая недостаточность (саркопения), психические расстройства, аутоиммунная патология, иммунодефицитные состояния, перенесенные в течение последних трех месяцев острые инфекционные заболевания. Также ни один из участников исследования не получал на протяжении последних трех месяцев антибактериальные и противовоспалительные

препараты, пре- и пробиотики, слабительные средства, иммуносупрессанты и иммуномодуляторы.

От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол № 262 от 26.04.2022 г.).

Образцы венозной крови получали перед очередным сеансом гемодиализа после однодневного междиализного интервала. Клинический анализ крови выполняли на анализаторе Mindray BC-700 (Китай).

Имунофенотипирование основных субпопуляций Т-хелперов периферической крови проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США). Общий пул CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов был разделен на CD45RA⁺CD62L⁺ клетки центральной памяти (СМ), отвечающие за «патрулирование» периферических лимфоидных органов, и CD45RA⁺CD62L⁺ клетки эффекторной памяти (ЕМ), способные покидать кровотока и выселяться в периферические неиммунные органы и ткани.

Для определения популяции Th17 был измерен мембранный хемокиновый рецептор CCR6 (CD196), экспрессирующийся на поверхности этих клеток. В ходе дальнейших исследований общий пул Th17 на основании экспрессии хемокиновых рецепторов CCR4 и CXCR3 был разделен на четыре отдельные субпопуляции: «классические» или class Th17 с фенотипом CCR4⁺CXCR3⁺; CCR4⁺CXCR3⁺ Th17, обозначаемые как «дважды-позитивные» или DP Th17; «неклассические» CCR4⁺CXCR3⁺ или Th17.1; «дважды-негативные» CCR4⁺CXCR3⁺ или DN Th17 лимфоциты [16].

Определение уровня ТМАО в сыворотке крови выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией с использованием системы Shimadzu-8060 в сочетании с жидкостным хроматографом «Shimadzu LC-30AD» (Япония). Сывороточный уровень ИС и ПКС определяли методом иммуноферментного анализа на планшетном анализаторе Victor X5 (PerkinElmer, Inc., США) по инструкции коммерческого набора (Cloud-Clone Corp., США). Общее содержание и спектр профиль отдельных КЦЖК в образцах кала исследовались методом газожидкостной хроматографии.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 26. Непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона [Q25%; Q75%], категориальные признаки – как абсолютное количество и процент от общего числа, *n* (%). Для оценки значимости различий между группами использовали непараме-

трический U-критерий Манна-Уитни и χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Оценка взаимосвязанных факторов для Th17 проведена с помощью корреляционного анализа Спирмена. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми во всех тестах.

Работа выполнена в рамках реализации исследований по плановой теме НИР «Института экспериментальной медицины» FGWG-2025 – 0004 (рег. № 1022041101001-1).

Результаты

При оценке результатов клинического анализа крови установлено, что значимых различий в содержании лейкоцитов, в том числе лимфоцитов, между группами не наблюдалось. Между тем данные проточной цитометрии показали, что абсолютное и относительное содержание CD3⁺ Т-лимфоцитов у больных на программном гемодиализе было статистически значимо ниже по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Уровень CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов у гемодиализных больных также снижался как в абсолютных, так и в относительных величинах при одновременном значимом повышении доли клеток центральной и эффекторной памяти. В то же время абсолютное количество Th17 клеток и их относительное содержание в рамках общего пула Т-хелперов у больных на программном гемодиализе достоверно не отличалось от контроля. Однако в рамках пула Т-хелперов центральной памяти относительное содержание Th17 у лиц с ТПН было значимо снижено. В случае общего пула Т-хелперов эффекторной памяти значимых различий в относительном содержании Th17 клеток между изучаемыми группами не наблюдалось (**табл. 1**).

Как видно из данных, представленных в **таблице 2**, значимых различий по относительному содержанию изученных субпопуляций Th17-клеток между группами отмечено не было. В то же время у лиц с ТПН обнаружено значимое снижение абсолютной концентрации DN Th17 и class Th17-клеток, тогда как количество Th17.1 и DP Th17 клеток у больных на программном гемодиализе значимо не отличалось от контроля.

При анализе субпопуляционного состава Th17-клеток центральной памяти у больных на программном гемодиализе наблюдалось снижение всех основных субпопуляций Th17, однако статистически значимые отличия были зарегистрированы только для клеток с фенотипом DN Th17 и Th17.1 (**табл. 3**).

Анализ распределения Th17-клеток эффекторной памяти на отдельные субпопуляции показал значимое снижение относительного содержания только class Th17 и DP Th17 клеток в группе диализных пациентов относительно контрольных значений (**табл. 4**).

В сравнении с лицами без нарушения функции почек, больные на программном гемодиализе также характеризовались значительным повышением концентрации в крови ТМАО, ИС и ПКС. Общее содержание фекальных КЦЖК, включая уровни уксусной, пропионовой и масляной кислот, у них, напротив, было значительно снижено (**табл. 5**).

Корреляционный анализ показал, что у больных на программном гемодиализе абсолютное содержание CD3⁺ Т-лимфоцитов значимо прямо коррелировало с общим содержанием КЦЖК ($r = 0,368$; $p = 0,045$) и, в частности, с уровнем масляной кислоты ($r = 0,449$; $p = 0,045$). Относительное содержание CD3⁺ Т-лимфоцитов также значимо прямо коррелировало с общим содержанием КЦЖК ($r = 0,534$; $p = 0,002$), в том числе с уровнем масляной ($r = 0,407$; $p = 0,025$) и уксусной ($r = 0,540$; $p = 0,002$) кислот. Кроме того, была выявлена значимая прямая взаимосвязь между относительным содержанием CD3⁺CD4⁺ Т-хелперов и уровнем уксусной кислотой ($r = 0,402$; $p = 0,008$).

Абсолютное содержание DN Th17 в группе ТПН значимо прямо коррелировало с общим содержанием КЦЖК ($r = 0,410$; $p = 0,025$) и уровнем масляной кислоты ($r = 0,422$; $p = 0,020$). Следует отметить тот факт, что количество DN Th17 и class Th17 клеток у этих больных также находилось в обратной зависимости от концентрации ИС в крови ($r = -0,700$; $p < 0,001$ и $r = -0,424$; $p = 0,020$ соответственно).

В рамках пула Т-хелперов центральной памяти относительное содержание Th17 у лиц на программном гемодиализе было ассоциировано с концентрацией масляной кислоты ($r = 0,464$; $p = 0,010$). Наряду с этим, процент DN Th17-клеток значимо прямо коррелировал с концентрацией пропионовой ($r = 0,454$; $p = 0,012$) и масляной ($r = 0,395$; $p = 0,031$) кислот, тогда как содержание Th17.1 клеток значимо прямо коррелировало только с концентрацией масляной кислоты ($r = 0,452$; $p = 0,012$).

В случае пула Т-хелперов эффекторной памяти значимых ассоциаций между уровнем микробных метаболитов и содержанием class и DP субпопуляций Th17-клеток установлено не было.

Обсуждение

Особенности адаптивного иммунитета в условиях уремии ранее неоднократно изучались в экспериментальных и клинических исследованиях. Считается, что Т-клеточно-опосредованная иммунная дисфункция при ТПН является результатом инвертированного соотношения CD4⁺/CD8⁺, выраженной потери «наивных» Т-лимфоцитов, накопления высокодифференцированных провоспалительных Т-лимфоцитов, а также нарушения ба-

Таблица 1 / Table 1

Фенотипический состав Т-лимфоцитов периферической крови у больных на программном гемодиализе и лиц с нормальной функцией почек

T-lymphocytes phenotypic composition of peripheral blood in patients on maintenance hemodialysis and subject with normal renal function

Показатель Parameter	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{л}$	5,8 [5,3; 7,0]	6,5 [5,7; 7,2]	0,209
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{л}$	1,8 [1,5; 1,9]	2,0 [1,8; 2,1]	0,062
Абсолютное содержание Т-лимфоцитов с фенотипом CD3 ⁺ , кл/мкл Absolute content of CD3 ⁺ T-lymphocytes, cells/ $\mu\text{л}$	894 [724; 1092]	1267 [1012; 1661]	< 0,001
Относительное содержание Т-лимфоцитов с фенотипом CD3 ⁺ , % Relative content of CD3 ⁺ T-lymphocytes, %	72,00 [59,73; 78,38]	76,26 [72,14; 80,53]	0,039
Абсолютное содержание CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперов, кл/мкл Absolute content of CD3 ⁺ CD4 ⁺ T-helpers, $\mu\text{л}$	518 [417; 723]	738 [642; 1073]	< 0,001
Относительное содержание CD3 ⁺ CD4 ⁺ Т-хелперов, % Relative content of CD3 ⁺ CD4 ⁺ T-helpers, %	40,63 [33,49; 49,15]	46,92 [42,64; 51,01]	0,015
Абсолютное содержание Т-хелперов центральной памяти, кл/мкл Absolute content of central memory T-helpers, $\mu\text{л}$	272 [227; 426]	314 [238; 469]	0,322
Относительное содержание Т-хелперов центральной памяти, % Relative content of central memory T-helpers, %	55,73 [49,5; 61,38]	41,58 [37,83; 46,46]	< 0,001
Абсолютное содержание Т-хелперов эффекторной памяти, кл/мкл Absolute content of effector memory T-helpers, $\mu\text{л}$	150 [119; 192]	166 [120; 212]	0,636
Относительное содержание Т-хелперов эффекторной памяти, % Relative content of effector memory T-helpers, %	28,37 [23,7; 36,76]	20,32 [16,91; 25,8]	< 0,001
Абсолютное содержание Th17, кл/мкл Absolute content of Th17, $\mu\text{л}$	129 [105; 194]	146 [112; 252]	0,168
Относительное содержание Th17, % Relative content of Th17, %	25,47 [20,90; 30,86]	23,27 [19,12; 30,79]	0,460
Относит. содержание Th17 в рамках пула Т-хелперов центральной памяти, % Relative content of Th17 within the pool of central memory T-helpers, %	33,12 [25,42; 39,32]	37,89 [33,02; 45,03]	0,015
Относит. содержание Th17 в рамках пула Т-хелперов эффекторной памяти, % Relative content of Th17 within the pool of effector memory T-helpers, %	4,11 [32,37; 61,21]	53,77 [41,10; 59,54]	0,152

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Note. ESRD – end-stage renal disease.

Таблица 2 / Table 2

Субпопуляционный состав Th17-клеток у больных на программном гемодиализе и лиц с нормальной функцией почек
Subpopulation composition of Th17 cells in patients on maintenance hemodialysis and subject with normal renal function

Популяция Th17 Th17 population	Единица измерения Unit of measurement	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
DN Th17	%	1,48 [0,85; 2,54]	1,71 [1,38; 2,81]	0,130
	клеток/мкл cells/ μ l	7,74 [4,41; 12,25]	13,26 [9,6; 19,44]	0,006
class Th17	%	7,49 [5,71; 9,95]	7,52 [5,72; 9,22]	0,784
	клеток/мкл cells/ μ l	37,98 [28,33; 51,98]	50,39 [40,51; 64,19]	0,017
Th17.1	%	10,11 [7,00; 13,93]	7,88 [5,64; 12,82]	0,408
	клеток/мкл cells/ μ l	54,93 [32,14; 89,26]	49,96 [35,23; 96,69]	0,534
DP Th17	%	5,63 [3,92; 8,11]	5,77 [4,33; 8,29]	0,929
	клеток/мкл cells/ μ l	31,56 [22,33; 37,19]	37,05 [27,64; 69,73]	0,073

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Note. ESRD – end-stage renal disease.

Таблица 3 / Table 3

Изменения в субпопуляционном составе Th17-клеток центральной памяти периферической крови у больных на программном гемодиализе по сравнению с лицами с нормальной функцией почек

Changes peripheral blood Th17 cell subsets within central memory Th17 cells in patients on maintenance hemodialysis compared with subject with normal renal function

Популяция Th17 Th17 population %	Фенотип Phenotype	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
DN Th17	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁻	2,00 [1,17; 2,80]	2,89 [2,08; 3,92]	0,006
class Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	11,63 [9,12; 15,55]	13,14 [10,10; 17,33]	0,311
Th17.1	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁺	8,19 [6,48; 10,80]	10,87 [8,24; 13,27]	0,046
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	8,00 [6,10; 10,79]	10,18 [7,78; 12,04]	0,075

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Note. ESRD – end-stage renal disease.

Таблица 4 / Table 4

Изменения в субпопуляционном составе Th17-клеток эффекторной памяти периферической крови у больных на программном гемодиализе по сравнению с лицами с нормальной функцией почек

Changes peripheral blood Th17 cell subsets within effector memory Th17 cells in patients on maintenance hemodialysis compared with subject with normal renal function

Популяция Th17 Th17 population %	Фенотип Phenotype	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
DN Th17	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁻	1,76 [1,16; 3,55]	2,42 [1,30; 3,02]	0,595
class Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	8,36 [6,96; 10,11]	13,26 [8,90; 16,25]	0,001
Th17.1	CCR4 ⁻ CXCR3 ⁺	24,37 [14,64; 35,01]	23,83 [19,36; 30,68]	0,790
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	7,82 [5,89; 13,08]	11,44 [7,84; 14,41]	0,036

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность.

Note. ESRD – end-stage renal disease.

Таблица 5 / Table 5

Содержание метаболитов кишечных бактерий у больных на программном гемодиализе и лиц с нормальной функцией почек
The content of gut bacterial metabolites in patients on maintenance hemodialysis and subject with normal renal function

Показатель Parameter	ТПН ESRD (n = 30)	Контроль Control (n = 30)	p
триметиламин-N-оксид, нг/мл trimethylamine-N-oxide, ng/ml	4928,6 [3573; 8827]	261,3 [148,5; 374,3]	< 0,001
индоксил сульфат, мкмоль/л indoxyl sulfate, μ mol/l	1,9 [1,3; 3,0]	0,2 [0; 0,4]	< 0,001
п-крезил сульфат, нг/мл p-cresyl sulfate, ng/ml	33,8 [19,2; 50,3]	6,9 [3,7; 10,5]	< 0,001
общее содержание КЦЖК, мг/г total content of SCFA, mg/g	3,23 [2,03; 4,08]	8,4 [7,59; 9,27]	< 0,001
уксусная кислота, мг/г acetic acid, mg/g	1,97 [1,12; 2,32]	4,95 [4,85; 5,35]	< 0,001
пропионовая кислота, мг/г propionic acid, mg/g	0,5 [0,34; 0,76]	1,58 [1,4; 1,74]	< 0,001
масляная кислота, мг/г butyric acid, mg/g	0,28 [0,14; 0,52]	1,39 [1,07; 1,54]	< 0,001

Примечание. КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

Note. SCFA – short-chain fatty acids.

ланса регуляторных Т-клеток и Th17 [17, 18]. Результаты настоящего исследования не только подтвердили эти данные, но и впервые представили детальную характеристику изменений субпопуляционного состава Th17 у больных на программном гемодиализе. Проведенные ранее в этом направлении работы в основном были сосредоточены только на изучении дисбаланса Th17 и регуляторных Т-клеток, который в большинстве случаев характеризовался либо повышенным, либо нормальным количеством Th17 [19, 20].

Точные механизмы, лежащие в основе развития иммунных дисфункций при ТПН, до конца не изучены. Считается, что они вызваны множеством взаимодействующих факторов, включая клеточное старение, гипоксию, ацидоз, избыток жидкости и натрия, экзогенные элементы, такие как диализные мембраны и центральные венозные катетеры, а также микробные факторы, в том числе кишечный дисбиоз [21]. Кросс-секционный дизайн исследования не позволяет судить о причинно-следственной связи выявленных изменений. Тем не менее установленные в настоящем исследовании корреляции указывают на потенциальную роль КЦЖК (преимущественно бутира-

та) и ИС в нарушениях субпопуляционного состава Th17 у больных на программном гемодиализе.

Точные механизмы, посредством которых метаболиты кишечных бактерий могут влиять на фенотип Th17, в настоящее время до конца неясны. Между тем известно, что ацетат, пропионат и бутират регулируют рост, дифференцировку, метаболизм, эффекторную функцию и апоптоз Т-лимфоцитов, а также антиген-специфический адаптивный иммунитет, который они опосредуют. Связываясь с рецепторами GPR41, GPR43 и GPR109A и активируя передачу сигналов рецептора Olfr78, КЦЖК регулируют функции Т-лимфоцитов путём увеличения выработки Th1 и Th17 клеток. Индуцируя фактор транскрипции forkhead box P3, КЦЖК также могут активировать регуляторные Т-лимфоциты, что приводит к увеличению количества этих клеток и их дифференцировке в тучные клетки, нейтрофилы и эозинофилы [22]. Другой иммуномодулирующий механизм связывают со способностью КЦЖК вызывать апоптоз активированных Т-клеток за счёт повышения регуляции Fas-рецепторов, путем ингибирования гистондеацетилазы [23]. Кроме того, КЦЖК индуцируют метаболитиче-

ские изменения в Т-клетках, усиливая активность комплекса mTOR и регулируя метаболизм глюкозы. После попадания в Т-лимфоциты ацетильные группы, полученные из КЦЖК, вносят свой вклад в клеточный пул ацетил-КоА, который влияет на ацетилирование гистонов и экспрессию генов цитокинов [24].

Наиболее обширные знания о влиянии токсичных продуктов микробного метаболизма на иммунную систему больных ТПН имеются в настоящее время в отношении ИС. Большинство метаболитов триптофана являются мощными эндогенными агонистами арилгидрокарбонатного рецептора (AhR), который представляет собой активируемый лигандом фактор транскрипции, участвующий в регуляции множества клеточных путей, включая дифференцировку Th17-клеток [25]. Производные индола способствуют дифференцировке регуляторных Т-клеток и подавляют провоспалительные фенотипы Т-хелперов Th1 и Th17 [26]. Согласно данным Shen J. и соавт., индол-3-уксусная кислота активирует сигнальный путь AhR, повышает регуляцию транскрипционного фактора белка P3 (FoxP3) и увеличивает количество регуляторных Т-клеток, а также подавляет регуляцию транскрипционных факторов орфанного рецептора гамма, связанного с ретиноевой кислотой (ROR γ t), и сигнального белка и активатора транскрипции 3 (STAT3), что было связано с уменьшением количества Th17 [27]. Согласно полученным нами данным, была отмечена значимая обратная корреляция между содержанием DN Th17 и class Th17 клеток и сывороточным уровнем ИС, тогда как для уровней DP Th17 и Th17.1 таких тенденций не отмечалось. Это может быть связано с тем, что уровень экспрессии AhR различается в различных субпопуляциях Th17. Так, в «классических» Th17 его экспрессируется значительно больше, чем в Th17.1 [28], что может объяснять различную чувствительность клеточных популяций к действию этого уремического токсина. Значимых ассоциаций Th17 клеток с ПКС и ТМАО в настоящем исследовании выявлено не было. В доступной литературе нами не найдено каких-либо сведений о влиянии этих микробных метаболитов на Th17.

Заключение

Результаты настоящего исследования предоставляют новые данные об особенностях нарушений адаптивного иммунитета у пациентов на программном гемодиализе. Установлено, что на фоне неизмененного абсолютного и относительного содержания Th17 у этих больных отмечается значимое снижение абсолютной концентрации DN Th17 и class Th17. Кроме того, для диализных больных характерно значимое снижение доли Th17 в рамках пула Т-хелперов центральной памяти, сопровождающееся выраженным сокращением субпопуляций DN Th17 и Th17.1. В то же время, несмотря на значимое снижение class Th17 и DP Th17 субпопуляций, существенных изменений в относительном содержании всех Th17 клеток в общем пуле Т-хелперов эффекторной памяти у больных ТПН обнаружено не было.

Абсолютное количество DN Th17-клеток у диализных больных значимо прямо коррелировало с концентрацией масляной кислоты и общим содержанием КЦЖК. Кроме того, абсолютное количество DN Th17 и class Th17-клеток было значимо связано отрицательной связью с сывороточной концентрацией ИС. В рамках пула Т-хелперов центральной памяти снижение относительного содержания Th17 у лиц на программном гемодиализе ассоциировалось с концентрацией масляной кислоты. При этом процент DN Th17 этих клеток был прямо и значимо связан с концентрацией пропионовой и масляной кислот, тогда как доля Th17.1-клеток значимо коррелировала только с концентрацией масляной кислоты. Значимых ассоциаций между содержанием микробных метаболитов и изменениями субпопуляционного состава Th17 в рамках пула Т-хелперов эффекторной памяти установлено не было. Эти наблюдения указывают на потенциально важную иммуномодулирующую роль метаболитов кишечных бактерий у больных на программном гемодиализе и открывают ряд перспективных возможностей терапевтического воздействия на иммунную систему путём модуляции взаимодействия между микробиотой и организмом-хозяином.

Литература

(п.п. 1, 3-8, 10, 12, 14, 16, 17, 19-28 см. References)

- Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «Эпидемиология ХБП» (г. Киров). *Нефрология и диализ*. 2021; 23(2): 192–202. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202>
- Евдокимова Н.В., Черненко Т.В. Микробиом кишечника человека: научная парадигма и клиническая практика. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(2): 76–86. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.02.76-86>
- Павлова С.И. Роль микробиоты и флавоноидов в поддержании баланса хелперных и регуляторных Т-лимфоцитов, ассоциированных с иммунным барьером кишечника. *Вопросы питания*. 2024; 93(1): 22–32. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-22-32>

13. Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., Саликова С.П. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023; 33(3): 7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>
15. Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е. и др. Профиль короткоцепочечных жирных кислот у больных на программном гемодиализе. *Доказательная гастроэнтерология*. 2025; 14(1): 47–54. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401147>
18. Пятченков М.О., Кудрявцев И.В., Щербаков Е.В. и др. Иммуномодулирующие эффекты метаболитов кишечных бактерий у больных на программном гемодиализе. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2025; 27(8): 36–44. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-8-36-44>

References

1. Jadoul M., Aoun M., Masimango I. The major global burden of chronic kidney disease. *Lancet Glob. Health*. 2024; 12(3): e342–3. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00050-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(24)00050-0)
2. Batiushin M.M., Kasimova I.S., Gavrilov D.V. et al. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study “CKD epidemiology” (Kirov City). *Nefrologiâ i dializ (Nephrology and Dialysis)*. 2021; 23(2): 192–202. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-2-192-202> (In Russian)
3. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017; 389(10075): 1238–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
4. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia 2020. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(7): 439. <https://doi.org/10.3390/toxins12070439>
5. Espi M., Koppe L., Fouque D., Thauinat O. Chronic Kidney Disease-Associated Immune Dysfunctions: Impact of Protein-Bound Uremic Retention Solutes on Immune Cells. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(5): 300. <https://doi.org/10.3390/toxins12050300>
6. Ma Y., Diao B., Lv X. et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>
7. Lee T.H., Chen J.J., Wu C.Y. et al. Immunosenescence, gut dysbiosis, and chronic kidney disease: Interplay and implications for clinical management. *Biomed. J.* 2024; 47(2): 100638. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100638>
8. Takiishi T., Fenero C., Câmara N. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017; 5(4): e1373208. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>
9. Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. The human gut microbiome: scientific paradigm shifts and clinical practice today and tomorrow. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)*. 2024; 68(2): 76–86. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.02.76-86> (In Russian)
10. Zhu X., Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(21): 8011. <https://doi.org/10.3390/ijms21218011>
11. Pavlova S.I. The role of microbiota and flavonoids in maintaining the balance of helper and regulatory T-lymphocytes associated with the intestinal immune barrier. *Voprosy pitaniia (Problems of Nutrition)*. 2024; 93(1): 22–32. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-1-22-32> (In Russian)
12. Rysz J., Franczyk B., Ławiński J. et al. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(4): 252. <https://doi.org/10.3390/toxins13040252>
13. Pyatchenkov M.O., Vlasov A.A., Sherbakov E.V., Salikova S.P. Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Rossiiskij žurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii (Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology)*. 2023; 33(3): 7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15> (in Russian)
14. Magliocca G., Mone P., Di Iorio B.R. et al. Short-Chain Fatty Acids in Chronic Kidney Disease: Focus on Inflammation and Oxidative Stress Regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(10): 5354. <https://doi.org/10.3390/ijms23105354>
15. Pyatchenkov M.O., Shcherbakov E.V., Trandina A.E. et al. Short-chain fatty acid profile in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya (Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology)*. 2025; 14(1): 47–54. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20251401147> (in Russian)
16. Golovkin A., Kalinina O., Bezrukh V. et al. Imbalanced Immune Response of T-Cell and B-Cell Subsets in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Viruses*. 2021; 13(10): 1966. <https://doi.org/10.3390/v13101966>
17. Xiaoyan J., Rongyi C., Xuesen C. et al. The difference of T cell phenotypes in end stage renal disease patients under different dialysis modality. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1): 301. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1475-y>
18. Pyatchenkov M.O., Kudryavtsev I.V., Shcherbakov E.V. et al. Immunomodulatory effects of gut bacterial metabolites in patients on maintenance hemodialysis. *Medical & Pharmaceutical journal «Pulse»*. 2025; 27(8): 36–44. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-8-36-44> (in Russian)
19. Bavikar P., Dighe T., Wakhare P. et al. Role of T-lymphocytes in Kidney Disease. *Cureus*. 2021; 13(10): e19153. <https://doi.org/10.7759/cureus.19153>
20. Zhang J., Hua G., Zhang X. et al. Regulatory T cells/T-helper cell 17 functional imbalance in uraemic patients on maintenance haemodialysis: a pivotal link between microinflammation and adverse cardiovascular events. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15(1): 33–41. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2009.01172.x>
21. Betjes M.G. Uremia-Associated Ageing of the Thymus and Adaptive Immune Responses. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(4): 224. <https://doi.org/10.3390/toxins12040224>
22. Luu M., Visekruna A. Short-chain fatty acids: Bacterial messengers modulating the immunometabolism of T cells. *Eur. J. Immunol.* 2019; 49(6): 842–8. <https://doi.org/10.1002/eji.201848009>
23. Saadh M.J., Allela O.Q.B., Ballal S. et al. The effects of microbiota-derived short-chain fatty acids on T lymphocytes: From autoimmune

- diseases to cancer. *Seminars in oncology*. 2025; 52(5): 152398. <https://doi.org/10.1016/j.seminoncol.2025.152398>
24. Kim C.H., Park J., Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune network*. 2014; 14(6): 277–88. <https://doi.org/10.4110/in.2014.14.6.277>
25. Schroeder J.C., Dinatale B.C., Murray I.A. et al. The uremic toxin 3-indoxyl sulfate is a potent endogenous agonist for the human aryl hydrocarbon receptor. *Biochemistry*. 2010; 49(2): 393–400. <https://doi.org/10.1021/bi901786x>
26. Lanz T.V., Becker S., Mohapatra S.R. et al. Suppression of Th1 differentiation by tryptophan supplementation in vivo. *Amino acids*. 2017; 49(7): 1169–75. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2415-4>
27. Shen J., Yang L., You K. et al. Indole-3-Acetic Acid Alters Intestinal Microbiota and Alleviates Ankylosing Spondylitis in Mice. *Frontiers in immunology*. 2022; 13: 762580. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.762580>
28. Paulissen S.M., van Hamburg J.P., Dankers W., Lubberts E. The role and modulation of CCR6+ Th17 cell populations in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2015; 74(1): 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.02.002>

Сведения об авторах:

Пятченко Михаил Олегович, канд. мед. наук, доцент кафедры нефрологии и эфферентной терапии, e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Кудрявцев Игорь Владимирович, канд. биол. наук, зав. лаб. клеточной иммунологии

Щербаков Евгений Вячеславович, врач-нефролог клиники нефрологии и эфферентной терапии

Серебрякова Мария Константиновна, ст. науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии

Дорощук Ксения Сергеевна, врач-ординатор 1-й клиники терапии усовершенствования врачей

Крюков Евгений Владимирович, докт. мед. наук, проф., акад. РАН, начальник академии

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-002-008.953-092

Соломенников А.В., Арсениев Н.А., Барыкина А.А., Янкина И.В.

Метод определения отличительных функциональных свойств нейтрофилов, влияющих на костный обмен в персональных наблюдениях

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Профессора Попова ул., д. 14, лит. А, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, Санкт-Петербург, 197022

Введение. В последние годы была продемонстрирована возможность участия в процессах обмена костной ткани различных субпопуляций лейкоцитов крови. Одной из таких субпопуляций, способных оказывать влияние на костный обмен, являются нейтрофилы. Вместе с тем определение отличительных функциональных свойств этих лейкоцитов в персональных наблюдениях требует использования специальных сложных методик, недоступных для линейных лечебно-профилактических учреждений.

Методика. На основании анализа лабораторных показателей водно-электролитного обмена, клинического анализа крови и маркеров обмена костной ткани 82 пациентов, находившихся на стационарном лечении, с использованием экспертно-аналитической технологии были выделены наблюдения, демонстрировавшие совпадения высокой силы особенностей деформации панелей соотношений на фоне роста числа и активности лейкоцитов.

Результаты. Показано, что «деформация» панелей соотношений показателей водно-электролитного обмена и клинического анализа крови на фоне роста влияния нейтрофилов на показатели костного обмена может отличаться и соответствовать как процессам остеосинтеза, так и остеолизиса. Возможность регистрации таких отличий подтверждается литературными источниками. При этом, по мнению авторов, метод позволяет определять высокую функциональную активность нейтрофилов, накапливающихся в тканях, в том числе при «нормальных» значениях показателя лейкоцитов в клиническом анализе крови.

Заключение. Полученные результаты обосновывают возможности использования описанного метода в качестве вспомогательного при оценке влияния нейтрофилов на костный обмен без использования сложных методик на основании персональных значений рутинных лабораторных показателей в любом линейном лечебно-профилактическом учреждении.

Ключевые слова: нейтрофилы; костный обмен; визуализация многомерных связей

Для цитирования: Соломенников А.В., Арсениев Н.А., Барыкина А.А., Янкина И.В. Метод определения отличительных функциональных свойств нейтрофилов, влияющих на костный обмен в персональных наблюдениях. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2026; 70(2): 146-153.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.146-153

Для корреспонденции: Соломенников Александр Васильевич, доктор мед. наук, проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет». e-mail: solomen33@mail.ru

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Соломенников А.В., Арсениев Н.А.; сбор и обработка материала – Барыкина А.А., Янкина И.В.; статистическая обработка – Соломенников А.В., Арсениев Н.А., Барыкина А.А., Янкина И.В.; написание текста – Соломенников А.В.; редактирование текста – Арсениев Н.А., Барыкина А.А., Янкина И.В. Утверждение окончательной версии статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Поступила 25.05. 2025

Принята к печати 15.03.2026

Опубликована 30.06.2026

Solomennikov A.V., Arseniev N.A., Barykina A.A., Yankina I.V.

Method for determining distinctive functional properties of neutrophils affecting bone metabolism in personal observations

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation Professor Popov St., 14, bldg. A, internal territory, Aptekarsky Island municipal district Saint Petersburg, 197022

Background. In recent years, the potential involvement of various leukocyte subpopulations in bone metabolism has been demonstrated. One such subpopulation capable of influencing bone metabolism is neutrophils. However, determining the distinctive functional properties of these leukocytes in individual observations requires specialized, complex methods unavailable to conventional medical and preventive care facilities.

Methods. Based on an analysis of laboratory parameters of water and electrolyte balance, clinical blood tests, and bone turnover markers in 82 inpatients, using expert analytical technology, observations were identified that demonstrated a strong correlation between the deformation patterns of ratio panels and an increase in leukocyte count and activity.

Results. It was shown that the «deformation» of water and electrolyte balance panels and clinical blood tests, coupled with the increasing influence of neutrophils on bone metabolism parameters, can differ and correspond to both osteosynthesis and osteolysis. The ability to detect such differences is supported by literature. Moreover, according to the authors, the method allows for the determination of high functional activity of neutrophils accumulating in tissues, including with «normal» white blood cell counts in a clinical blood test.

Conclusion. The results obtained substantiate the potential of using the described method as an auxiliary tool for assessing the impact of neutrophils on bone metabolism without the need for complex techniques based on individual values of routine laboratory parameters in any linear healthcare facility.

Keywords: neutrophils; bone metabolism; visualization of multivariate relationships

For citation: Solomennikov A.V., Arseniev N.A., Barykina A.A., Yankina I.V. Method for determining distinctive functional properties of neutrophils affecting bone metabolism in personal observations. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 146-153. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.146-153

Authors' contribution: concept and design of the study – Solomennikov A.V., Arseniev N.A.; collection and processing of material – Barykina A.A., Yankina I.V.; statistical processing – Solomennikov A.V., Arseniev N.A., Barykina A.A., Yankina I.V.; writing the text – Solomennikov A.V.; text editing – Arseniev N.A., Barykina A.A., Yankina I.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Solomennikov Alexander Vasilievich, MD, Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University", e-mail: solomen33@mail.ru

Information about the authors:

Solomennikov Alexander V., <https://orcid.org/0009-0009-6284-9206>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 25.05.2025

Accepted 15.03.2026

Published 30.06.2026

Введение

Болезни костно-мышечной системы (БКМС) по-прежнему занимают одно из ведущих мест среди всех заболеваний взрослого населения страны и включают в себя дегенеративные, воспалительные и метаболические болезни костной ткани, что требует дифференцированного подхода к их диагностике и лечению. Болезни могут но-

силь воспалительный, инфекционный или онкологический характер. Чаще всего патологии возникают как самостоятельные заболевания, однако иногда могут быть симптомами других патологических процессов, а также проявляться как побочные эффекты лекарственной терапии других заболеваний.

Изучение факторов, влияющих на костный обмен с целью раскрытия патогенеза возникающих рас-

стройств и возможных целей фармакологической коррекции, привело к раскрытию важной роли местных участников этих процессов – остеобластов, остеоцитов, остеокластов и регуляции их активности в рамках местных факторов. Однако в последние годы была продемонстрирована возможность участия в процессах обмена костной ткани различных субпопуляций лейкоцитов крови [1]. В частности, установлено, что на этот обмен способны влиять нейтрофильные лейкоциты. При этом рост активности нейтрофилов может избирательно влиять как на процесс остеолизиса, так и остеосинтеза [2].

Вместе с тем определение и дальнейшее изучение отличий функциональных свойств этих лейкоцитов в персональных наблюдениях требует использования сложных методик и недоступно для многих лечебно-профилактических учреждений [3].

Исходя из этого, нами было предложено для оценки функциональной активности нейтрофилов использовать метод визуализации многомерных связей по рутинным показателям периферической крови [4, 5].

Цель исследования – дифференцированная оценка влияния активности нейтрофилов на костный обмен в персональных наблюдениях с использованием метода визуализации многомерных связей.

Методика

Материал настоящего исследования основан на результатах архивных данных обследования 82 пациентов (№№ 1 – 82) с различной патологией опорно-двигательной системы, лечившихся в НИИ имени Г.И. Турнера (Санкт-Петербург) и имевших в истории болезни необходимый для анализа набор лабораторных показателей, отвечающих требованиям создания предлагаемой экспертно-аналитической системы. Сбор информации осуществлялся на основе случайной анонимной выборки из архива данных 2017-2018 гг. без учета нозологии патологических расстройств. Средний возраст пациентов колебался от 2 до 19 лет. В основной массив включались пациенты, имевшие в истории болезни результаты исследования гемограммы (на аппарате XN1000 Sysmex, Япония), электролитного состава плазмы: Na, K, Ca_{общ} (Ca общего), Ca_i (Ca ионизированного), F (фосфатов), Cl (хлоридов), K_г (креатинина) и U_г (мочевины), которые определялись с использованием анализаторов AVL9180 и AU 480 Beckman Coulter (США). Значения TP1NP (маркер остеосинтеза) и B-crossLaps (маркер остеолизиса) определялись на анализаторе cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием реактивов производителей.

В основу использовавшейся экспертно-аналитической системы положен метод кластеризации – выделение из общего массива однородной группы, близкой по структуре соотношений лабораторных показателей к анализируемому наблюдению, и последующий последовательный избирательный корреляционный анализ в кластерной группе [4, 5]. Необходимость кластеризации связана с тем, что в случае биологических факторов тот или иной характер связи сохраняется, как правило, только в определенном интервале изменений признаков. За пределами этого интервала связь может ослабнуть, либо совсем исчезнуть, либо стать прямо противоположной. Получаемые результаты при использовании настоящей методики формализуются в матричной таблице в виде значений коэффициентов корреляции (ККр). В ней отражались совпадения особенностей влияния отдельных показателей на общую (интегральную) структуру выбранной панели соотношений в выделенной группе, а также совпадение влияния на ее структуру отдельных показателей между собой, что могло указывать на их содружественное участие в формировании механизма анализируемых расстройств [4, 5].

Таким образом, можно было оценить не только «силу» влияния анализируемого показателя на общую структуру панели соотношений выбранных показателей, но и выявлять совпадение его (показателя) влияния на панель соотношений с влиянием других определявшихся параметров (ассоциированный комплекс).

Предполагалось, что высокая степень совпадения структурных особенностей «деформации» общей структуры выбранной панели (ККр) и отличительных особенностей ее формирования на фоне роста выбранного для анализа показателя соответствует его значимому участию в формировании межсистемных связей. Положительный вектор (знак ККр) характеризовал фактор, рост значений которого способствовал формированию персональной интегральной панели соотношений, а отрицательный – преобладанию противоположных связей.

После оценки влияния каждого показателя на «интегральную» (общую, межсистемную) панель соотношений, используя данные, представленные в матричной таблице, эксперт по своему выбору мог избирательно анализировать комплексные (ассоциированные) связи каждого определявшегося фактора с влиянием на формирование панели соотношений других показателей (значения ККр) в кластерной группе [4, 5].

Совпадение аппроксимированной структуры панелей соотношений отдельных показателей (ККр) могло свидетельствовать об их едином участии в формировании патологических расстройств, тем самым определяя

отличающиеся ассоциированные комплексы в персональных наблюдениях. Это позволяет строить обоснованную парадигму возникших расстройств в индивидуальных случаях.

В общем виде предлагаемая последовательность действий при формировании этой парадигмы для анализа индивидуальных данных включала в себя:

1. При оценке абсолютных значений того или иного лабораторного показателя с использованием предлагаемой методики становится возможным определение выраженности его функционального значения в формировании баланса комплекса межсистемных связей динамики факторов, как способствующих поддержанию высоких/низких значений анализируемого параметра, так и направленных на его коррекцию.
2. Определение ассоциированных связей (ассоциированного комплекса) анализируемого показателя с другими показателями.
3. Обоснование возможных механизмов выявляемых связей между отдельными показателями в персональном наблюдении на основании литературных источников.
4. Обобщение результатов экспертного анализа лабораторных данных персонального наблюдения.

Исходным действием для последующих расчетов в реализации описанного выше метода являлся расчет соотношений определенного набора лабораторных показателей, характеризующих один из видов обмена или функциональную группу [4, 5].

В настоящей работе для расчетов и определения ККр использовали ряд соотношений электролитов (ПСЭ) и соотношение показателей субпопуляций лейкоцитов крови (ПСЛ), что позволяло сопоставлять соотношения количественных сдвигов нейтрофилов в панели гемограммы (ПСЛ) и их функциональную активность (отраженную в ПСЭ).

ПСЭ рассчитывали на основании полученных персональных значений НСТ (гематокрит), МСНС (концентрация гемоглобина в эритроците), Na, K, Ca_{общ}, Cl, F, Kr, Ur. Для построения панели соотношений лейкоцитов (ПСЛ) использовали лейкоцитарную формулу крови: WBC (лейкоциты), NEUT (нейтрофилы), LYMPH (лимфоциты), MONO (моноциты), EO (эозинофилы), BASO (базофилы).

Использование двух панелей соотношений (ПСЛ и ПСЭ) позволяло сопоставить особенности перераспределения NEUT в структуре показателей лейкоцитов (ПСЛ), а в ПСЭ – особенности проявления их функциональной активности в формировании структуры соотношений электролитов в индивидуальных наблюдениях.

После построения панели соотношений второго уровня число «опорных» точек в панели ПСЭ достигало $n = 630$, а в ПСЛ $n = 260$. Согласно М.Б. Славину (1989), при таком числе сопоставляемых пар «опорных точек» в сравниваемых панелях для подтверждения знака ККр с уровнем значимости $p < 0,01$ значение r (ККр) должно превышать 0,14. Однако, учитывая достаточную вероятную, как прямую, так и опосредованную функциональную связь в целостном организме между различными показателями, при анализе полученных данных эмпирически было принято считать значимыми ККр $> 0,5$ (коэффициент детерминации более 25%) и высокими ККр $> 0,7$ (коэффициент детерминации более 50%). Все расчеты осуществлялись на персональном компьютере в среде Excel.

Результаты

После предварительного просмотра полученных результатов из всего массива ($n = 82$) были выбраны наблюдения со значениями NEUT $> M+G$ ($> 5,0 \times 10^9/L$; $n = 11$). Из них в 2 наблюдениях рост значений NEUT в анализе крови по ПСЭ со значением ККр $> 0,5$ (совпадение средней и высокой силы) совпадал с влиянием на ПСЭ TP1NP и (или) B-crossLaps (№ 18 и 76) (табл.). Это совпадение могло свидетельствовать в этих случаях о значимой связи активности NEUT и особенностей костного обмена, что отвечало основной цели настоящего исследования и наиболее ярко демонстрировало комплексные связи показателей костного обмена и функциональной активности NEUT.

Также обращали на себя внимание и были выделены наблюдения, в которых влияние NEUT по ПСЭ, несмотря на то, что их (NEUT) значения не выходили за рамки стандартного отклонения, также с высокой силой совпадало с отличительными особенностями влияния на нее (ПСЭ) TP1NP и (или) B-crossLaps (№ 20, 66, 7, 31 и 65 табл.). Этот факт мог указывать на высокую степень сопряженности показателей костного обмена и активности NEUT и в этих случаях, что также отвечало цели настоящего исследования.

Так, в наблюдении № 20 (WBC: $11,4 \times 10^9/L$, NEUT $2,42 \times 10^9/L$) значение WBC в интегральной ПСЛ проявлялось с ККр: +0,50, а NEUT со значением – 0,09. При этом зафиксированы высокоположительное влияние активности NEUT на интегральную ПСЭ (ККр интегр/NEUT: +0,93), высокая положительная связь с B-crossLaps (ККр NEUT/B-cross Laps: +0,95) и высокая отрицательная связь с TP1NP (NEUT/TP1NP: –0,91), что свидетельствует о преобладании избирательного влияния NEUT на лизис костной ткани.

ПСЭ коррелируют с NEUT% (ККр NEUT%/NEUT: +0,97) (**табл.**). Таким образом, в данном случае зафиксирована сильная связь остеолитизиса и NEUT.

В случае № 66 (WBC: $6,3 \times 10^9/L$, NEUT $2,9 \times 10^9/L$) в ПСЛ значение WBC в интегральной ПСЛ проявлялось с Ккр: -0,15, а NEUT – со значением -0,07. Вместе с этим наблюдается высокое положительное проявление в структуре интегральной ПСЭ активности NEUT (Ккр интегр/NEUT: +0,95), а также высокая положительная связь с TP1NP (NEUT/TP1NP: +0,85) и высокая отрицательная связь с B-cross Laps (Ккр NEUT/B-cross Laps: -0,96), что свидетельствует об участии NEUT в процессах остеосинтеза (**табл.**).

Таким образом, в этом наблюдении (№66) отмечается преобладание процессов остеосинтеза, о чём свидетельствует высокое положительное влияние на структуру ПСЭ накопления в крови TP1NP в комплексе с ростом влияния NEUT.

Далее были рассмотрены наблюдения №№ 7, 31, 65 и 76, в которых NEUT тормозили как процессы остеосинтеза, так и остеолитизиса (торможение ремоделирования).

Так, в лабораторных данных пациента № 7 число WBC достигало $10,4 \times 10^9/L$, NEUT – $5,0 \times 10^9/L$. В ПСЛ

значение WBC в интегральной ПСЛ проявлялось с Ккр: +0,23, а NEUT со значением: +0,05. Ккр влияния NEUT на интегральную ПСЭ в этом случае достигал +0,85. При этом влияние NEUT на ПСЭ совпадало с влиянием на ПСЭ B-cross Laps с Ккр NEUT/B-cross Laps: -0,84 и NEUT/TP1NP: -0,86 (**табл.**).

Таким образом, в этом случае наблюдается высокая положительная связь между функциональной активностью NEUT и снижением интенсивности ремоделирования.

В результатах, полученных у пациента № 31 (WBC: $5,1 \times 10^9/L$, NEUT $2,4 \times 10^9/L$), влияние WBC и NEUT по ПСЛ в интегральной ПСЛ достигало +0,03 и -0,03 соответственно. Вместе с тем зафиксировано высоковыраженное положительное влияние активности NEUT на «деформацию» интегральной ПСЭ (Ккр интегр/NEUT: +0,94). При этом отмечалась высокая отрицательная связь с TP1NP (NEUT/TP1NP: -0,80) и B-cross Laps (Ккр NEUT/B-cross Laps: -0,81), что свидетельствует о торможении ремоделирования кости (**табл.**).

Таким образом, в этом наблюдении (№ 31) можно констатировать снижение интенсивности ремоделирования на фоне высокого влияния NEUT на формирование конечной структуры ПСЭ.

Коэффициенты корреляции между нейтрофилами и показателями костного обмена по панели соотношений электролитов (ПСЭ) Correlation coefficients between neutrophils and bone metabolism indices according to the panel of electrolyte ratios (PER)

№№ пац. в массиве / pats in the array	№20		№66		№7		
	Абс. зн / Absolute values	ПСЭ / PER NEUT	Абс. зн. / Absolute values	ПСЭ / PER NEUT	Абс. зн / Absolute values	ПСЭ / PER NEUT	
Интерп. по ПСЛ / Integrate by PSL		-0,09		-0,07		0,05	
Интерп. ПСЭ / Integr PER		0,93		0,95		0,85	
WBC ($10^9/L$)	11,4	-0,94	6,3	0,96	10,4	0,98	
NEUT %	21,2	0,97	46,5	-0,86	47,6	-0,91	
NEUT, ($10^9/L$)	2,42	1,00	2,93	1,00	4,95	1,00	
B-cross Laps, (ммоль/л) / mmol/L	1,4	0,95	0,83	-0,96	2,14	-0,84	
TP1NP (ммоль/л) / mmol/L	2338	-0,91	520,0	0,85	758,4	-0,86	

Примечание. Полу жирным выделены значения ККр средней и высокой силы (ККр > 0,5).

Note. The values of KKr of medium and high strength (KKr > 0.5) are shown in bold.

В наблюдении № 65 зафиксированы значения WBC $7,2 \times 10^9/L$, NEUT $2,8 \times 10^9/L$ ККр в интегральной по ПСЛ: $-0,51$ и $0,00$ соответственно на фоне положительного влияния высокой силы активности NEUT на интегральную ПСЭ (ККр интегр/NEUT: $+0,91$). Высокую отрицательную связь со структурными изменениями ПСЭ с влиянием на нее NEUT демонстрировали показатели TP1NP (ККр NEUT/TP1NP: $-0,84$) и B-cross Laps (ККр NEUT/B-cross Laps: $-0,84$), что также свидетельствовало о торможении ремоделирования костной ткани (**табл.**).

Таким образом, в наблюдении № 65 регистрировали комплекс NEUT-ассоциированных связей, свидетельствующих об ассоциированном участии в торможении процессов ремоделирования.

В случае № 76 (WBC $10,6 \times 10^9/L$, NEUT $5,3 \times 10^9/L$) фиксировали значения ККр в интегральной по ПСЛ: $-0,51$ и $0,00$ соответственно при положительной связи средней силы (ККр $+0,5$) NEUT в интегральной ПСЭ. Высокая отрицательная связь с B-cross Laps (ККр NEUT/B-cross Laps: $-0,77$) свидетельствует о значимом торможении остеолизиса костной ткани в этом наблюдении при «слабом» торможении остеосинтеза (ККр NEUT/TP1NP: $-0,21$) (**табл.**).

Отличительной особенностью наблюдения № 18 (WBC $13,3 \times 10^9/L$, NEUT $7,67 \times 10^9/L$) являлось положительное совпадение высокой силы по ПСЭ NEUT и B-cross Laps (ККр NEUT/ B-cross Laps: $+0,80$) и значимое NEUT и TP1NP (ККр NEUT/TP1NP: $+0,68$), что могло свидетельствовать о выраженном сдвиге в сторону активного ремоделирования на фоне влияния общего роста WBC на интегральную ПСЭ (ККр интегр/WBC: $+0,73$) и средней силы NEUT (ККр интегр/NEUT: $+0,55$). При этом совпадение с интегральной по ПСЛ WBC и NEUT составляло Ккр: $+0,12$ и $+0,67$, а по ПСЭ ККр: $+0,16$ и $+0,55$ соответственно (**табл.**).

Обсуждение

Определение и сопоставление «влияния» NEUT в ПСЭ и ПСЛ позволяли оценивать баланс накопления в крови и активности диапедеза NEUT в ткани. Так, если в ПСЛ влияние NEUT (ККр) отражало в первую очередь значение роста их числа в формировании общей структуры ПСЛ периферической крови, то в ПСЭ – их функциональную активность в целом, с учетом активности клеток, проникших в интерстициальное пространство. Это обосновывалось особенностями динамики соотношений показателей выбранной панели в рамках оценки их количественных значений в цирку-

Таблица / Table

№31		№65		№76		№18	
Абс. зн. / Absolute values	ПСЭ PER NEUT	Абс. зн. / Absolute values	ПСЭ / PER NEUT	Абс. зн. / Absolute values	ПСЭ / PER NEUT	Абс. зн. / Absolute values	ПСЭ / PER NEUT
	0,03		0,00		-0,36		0,67
	0,94		0,91		0,50		0,55
5,1	1,00	7,2	0,99	10,6	0,83	13,3	0,73
47,7	0,97	38,5	0,97	50	0,92	57,7	0,12
2,43	1,00	2,77	1,00	5,3	1,00	7,67	1,00
0,55	-0,81	1,50	-0,84	1,27	-0,77	1,8	0,80
247,3	-0,80	500,0	-0,84	573	-0,21	832,1	0,68

лирующей крови. Известно, что гистогематический барьер (сосудистая стенка) высоко проницаем для низкомолекулярных компонентов плазмы, что «уравнивает» их концентрацию в плазме с концентрацией в интерстициальной жидкости, в то время как диapedез лейкоцитов – сложный, строго регулируемый процесс с участием адгезивных молекул.

Исходя из этого, можно сделать заключение, что рассчитываемая панель ККр по ПСЭ NEUT будет отражать их (NEUT) влияние (функциональную активность) в целом, с учетом изменений соотношений электролитов в интерстициальной жидкости, в то время как в ПСЛ – ограниченно в циркулирующей крови.

Т.е. NEUT-ассоциированные изменения в ПСЭ определяются не только (и не столько) их количественной динамикой в циркулирующей крови, а в том числе, количеством и функциональной активностью клеток, накапливающихся в тканях и не регистрируемых в общей гемограмме крови (ПСЛ).

Отсюда, например, отрицательное значение ККр NEUT в ПСЛ и положительное в ПСЭ интегральной панели в индивидуальных наблюдениях может свидетельствовать об интенсивном диapedезе и накоплении активированных лейкоцитов в тканях органов. Такому распределению NEUT в нашей работе соответствует наблюдение № 76, в котором зафиксировано снижение влияния числа лейкоцитов в ПСЛ крови и его нарастание в ПСЭ.

В наблюдении № 18 фиксировали положительное значение влияния NEUT в интегральной панели как по ПСЛ, так и по ПСЭ. Это могло свидетельствовать об «опережающем» накоплении лейкоцитов в циркулирующей крови относительно интенсивности их транслокации в ткани. В остальных наблюдениях (№№ 7, 20, 31, 65 и 66) значение ККр NEUT в ПСЛ не достигало достоверных уровней, в то время как по ПСЭ интегральной панели демонстрировало значения высокой силы. Это могло свидетельствовать о стабильном балансе процессов накопления NEUT в циркулирующей крови и NEUT, проникающих и накапливающихся в интерстициальном пространстве.

Таким образом, можно было сделать заключение, что расчеты, основанные на ПСЛ, отражают баланс лейкоцитов, ограниченный показателями гемограммы, в то время как по ПСЭ – включают изменения в тканях и «напрямую» не зависят от изменений в лейкоцитарной формуле.

Исходя из указанного выше, по нашему мнению, наиболее информативными для последующего анализа в рамках настоящего исследования являлись значения ККр, полученные на основании расчетов ПСЭ, поскольку они могли наиболее полно отражать особенности функциональной активности NEUT в целом.

Среди определявшихся показателей процессы образования и распада костной ткани могли отражать значения B-cross Laps (лизис коллагена костной ткани) и TP1NP (синтез коллагена костной ткани). При этом NEUT могли в персональных наблюдениях включаться как в комплексы, стимулирующие синтез коллагена (набл. № 18 и № 66) так и сопровождающиеся избирательным торможением синтеза и усилением его распада (набл. № 20).

Из литературных источников известно, что активированные NEUT индуцируют образование остеокластов при воспалительных состояниях как прямо, так и косвенно. Было показано, что NEUT, непосредственно прилипая к остеобластам, способны снижать их активность и стимулировать резорбцию костного матрикса. Одновременно с этим NEUT способны экспрессировать RANKL и IL-8 и активировать остеокластогенез [2].

Вместе с тем показано, что NEUT при совместном культивировании с эндотелиальными клетками и остеобластами *in vitro* способны индуцировать экспрессию щелочной фосфатазы, остеокальцина, коллагена 1-го типа, BMPs и TGF β в остеобластах, тем самым предполагая их остеогенный эффект. Кроме того, NEUT способны влиять на мезенхимные стволовые клетки, поскольку мезенхимные стволовые клетки, совместно культивируемые с активированными NEUT, дифференцировались в остеобласты на фоне роста уровней цитокинов IL-1 α и TGF β [3].

Таким образом, возможно накопление в костной ткани NEUT с различными функциональными свойствами, что обосновывает определение в результатах настоящего исследования отличающихся по своему значению ККр в персональных наблюдениях, тем самым позволяя дифференцировать их включение и особенности влияния на костный обмен в анализируемых случаях.

Полагаем, что избирательная высокая корреляция NEUT с B-cross Laps или TP1NP указывает на их непосредственное включение в процессы osteoобмена, в то время как «подавление» одновременного накопления в крови B-cross Laps и TP1NP (снижение активности ремоделирования) в комплексе NEUT-ассоциированных связей обусловлено, в первую очередь, влиянием провоспалительных цитокинов (набл. №№ 7, 31, 65, 76) [6].

Одновременно с указанным выше необходимо отметить, что в наблюдениях №№ 20, 31, 65 и 66 абсолютные значения NEUT не выходили за пределы $M \pm G$. Это позволяет сделать вывод, с одной стороны, о возможности выявления методом визуализации многомерных связей не только избирательного высокого функционального влияния анализируемой субпопуляции лейкоцитов на костный обмен, но и, с другой стороны, выявлять и дифференцировать

отличительные особенности этого влияния, способного избирательно реализоваться с высокой силой и при «нормальных» значениях NEUT в клиническом анализе крови.

Учитывая полученные результаты и литературные данные, посвященные механизмам влияния субпопуляций лейкоцитов на костный обмен, для более четкого понимания механизмов формирования характера костного обмена, по нашему мнению, целесообразно условно делить эти механизмы на две группы: местные механизмы (остеобласты/остеоциты/остеокласты) и их межсистемные связи. Последние, по-видимому, включаются в регуляцию этого обмена в условиях высокой интенсивности влияния «внешних» патогенных факторов, тем самым способствуя формированию защитно-адаптационных реакций на уровне межсистемных связей.

Выводы

1. Использование авторского метода визуализации многомерных связей в персональных наблюдениях на основе расчетов панелей соотношения

субпопуляций лейкоцитов и показателей водно-электролитного обмена позволяет выявлять высокую функциональную активность лейкоцитов, накапливающихся в интерстициальном пространстве.

2. Используемый метод позволяет дифференцировать остеолитическую и остеосинтетическую активность нейтрофилов в персональных наблюдениях.
3. Результаты исследования обосновывают возможность определения при использовании предлагаемого метода избирательного накопления функционально активных нейтрофилов в тканях при «нормальных» значениях их количества в циркулирующей крови.
4. Метод может быть использован в качестве вспомогательного в оценке влияния нейтрофилов на костный обмен на основе персональных данных рутинных лабораторных показателей без использования сложных методик в любом линейном лечебно-профилактическом учреждении.

Литература

(п.п. 1–3; 6 см. References)

4. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Новый подход к разработке методов персонализированного экспертного анализа лабораторных данных. *Медицинский совет*. 2019; 6: 164–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168>
5. Соломенников А.В., Тюкавин А.И., Арсениев Н.А. Объективизация функциональных связей показателей лабораторных исследований, как способ повышения их информативности. Обзор собственных исследований. *Медицинский алфавит*. 2025; (5): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-7-16>

References

1. Saxena Y., Routh S., Mukhopadhyaya A. Immunoporosis: Role of Innate Immune Cells in Osteoporosis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 687037. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.687037>
2. Ohms M., Möller S., Laskay T. An Attempt to Polarize Human Neutrophils Toward N1 and N2 Phenotypes *in vitro*. *Front. Immunol.* 2020; 11: 532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00532>
3. Fukushima K., Nabeshima H., Kida H. Revealing the diversity of neutrophil functions and subsets. *Cell. Mol. Immunol.* 2021; 18(4): 781–3. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00638-3>
4. Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. A new approach to the development of methods for personalized expert analysis of laboratory data. *Meditsinskiy sovet (Medical Council)*. 2019; (6): 164–8. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-164-168> (in Russian)
5. Solomennikov A.V., Tyukavin A.I., Arseniev N.A. Objectivization of functional connections of laboratory research indicators as a way to increase their informativeness. Own research review. *Meditsinskij alfavit (Medical alphabet)*. 2025; (5): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-7-16> (in Russian)
6. Fischer V., Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2022; 123: 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.05.014>

Сведения об авторах:

Соломенников Александр Васильевич, д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии. e-mail: solomen33@mail.ru SPIN-код: 2255 – 5204

Арсениев Николай Анатольевич, к.б.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, e-mail: ars_nik@mail.ru
Барыкина Александра Андреевна, студентка Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, e-mail: aleksandra.barykina@spcru.ru

Янкина Ирина Валерьевна, студентка Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, e-mail: yankina.irina@spcru.ru

©Коллектив авторов, 2026
УДК 616.43

Будаева М.В., Мелерзанов А.В., Нуждин А.Ю., Марусич Е.И.

Влияние экспериментального сахарозаменителя на основе аминокислот на накопление липидов у *Caenorhabditis elegans*: патофизиологическое и биофизическое исследование

Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет), 141701, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

Введение. Проблема избыточного потребления сахара является одной из ключевых в современной диетологии, поскольку сахар выступает фактором риска развития ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [1, 2]. В связи с этим сохраняется высокий спрос на безопасные и эффективные сахарозаменители, которые не только обладали бы желаемыми органолептическими свойствами, но и не способствовали бы нарушению метаболизма [3].

Цель: оценка влияния экспериментального сахарозаменителя на основе комбинации аминокислот и пребиотика на метаболизм нейтральных липидов у *Caenorhabditis elegans*, а также верификация его метаболической безопасности при длительном воздействии в сравнении с сахарозой, стевией и метформинном.

Методы. Нематоды культивировались в присутствии тестируемых соединений в течение 5 дней, после чего проводилось флуоресцентное окрашивание липидных капель красителем BODIPY 493/503. Количественная оценка интенсивности флуоресценции, отражающей объем накопленных липидов, выполнялась с помощью микроскопии и последующей обработки изображений с использованием специально разработанного пайплайна в среде Matlab и CellProfiler.

Результаты. Показано, что разработанный сахарозаменитель значительно снижает накопление липидов в организме *C. elegans* по сравнению с сахарозой. Наиболее выраженный эффект наблюдался при концентрации 0,5 мг/мл, где средняя интенсивность флуоресценции составила 0,2339 против 0,5271 у сахарозы ($p < 0,001$). Комбинация сахарозаменителя (0,5 мг/мл) с метформинном (10 μ M) продемонстрировала синергетический эффект, снизив показатель накопления липидов до 0,1114, что более чем в 5 раз ниже, чем у группы, потреблявшей сахарозу (1 мг/мл).

Заключение. Новый сахарозаменитель обладает выраженным потенциалом в профилактике ожирения, не уступая по эффективности стевии и проявляя синергизм с метформинном. Полученные данные обосновывают его дальнейшее изучение в качестве функционального пищевого ингредиента и метаболической патофизиологии.

Ключевые слова: сахарозаменитель; аминокислоты; пребиотик; ожирение; липиды; *Caenorhabditis elegans*; BODIPY; метформин

Для цитирования: Будаева М.В., Марусич Е.И., Нуждин А.Ю., Мелерзанов А.В. Влияние экспериментального сахарозаменителя на основе аминокислот на накопление липидов у *Caenorhabditis elegans*: патофизиологическое и биофизическое исследование. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 154-165.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.154-165

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Будаева М.В.; сбор и обработка материала – Будаева М.В.; статистическая обработка – Будаева М.В.; написание текста – Будаева М.В.; редактирование – Марусич Е.И., Мелерзанов А.В., Нуждин А.Ю. Утверждение окончательной версии статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы (Будаева М.В., Марусич Е.И., Мелерзанов А.В., Нуждин А.Ю.).

Для корреспонденции: Будаева М.В., аспирантка московского физико-технического института (Национальный исследовательский университет), e-mail: budaeva.mv@phystech.edu

Финансирование: Разработка 3D-биоинженерных платформ для подбора индивидуальной терапии и ранней диагностики социально значимых заболеваний (FSMG-2026-0018).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 21.01.2026

Принято 24.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Nuzhdin A.Y., Marusich E.I.

The effect of an experimental amino acid-based sugar substitute on lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans*: a pathophysiological and biophysical study

Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), 9 Institutsky Pereulok, Dolgoprudny 141701, Moscow Region

Background. The problem of excessive sugar consumption is one of the key issues in modern dietetics, acting as a risk factor for the development of obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes [1, 2]. In this regard, there remains a high demand for safe and effective sugar substitutes that would not only possess the desired organoleptic properties but also would not contribute to metabolic disruption [3].

Aim. Evaluation of the effect of an experimental sugar substitute based on a combination of amino acids and a prebiotic on neutral lipid metabolism in *Caenorhabditis elegans*, as well as to verify its metabolic safety during long-term exposure in comparison with sucrose, stevia, and metformin.

Methods. Nematodes were cultured in the presence of the tested compounds for 5 days, followed by fluorescent staining of lipid droplets using the BODIPY 493/503 dye. Quantitative assessment of fluorescence intensity, reflecting the volume of accumulated lipids, was performed using microscopy and subsequent image processing employing a specially developed pipeline in the Matlab and CellProfiler environments.

Results. It was shown that the developed sugar substitute significantly reduces lipid accumulation in the organism of *C. elegans* compared to sucrose. The most pronounced effect was observed at a concentration of 0.5 mg/mL, where the mean fluorescence intensity was 0.2339 versus 0.5271 for sucrose ($p < 0.001$). The combination of the sugar substitute (0.5 mg/mL) with metformin (10 μ M) demonstrated a synergistic effect, reducing the lipid accumulation index to 0.1114, which is more than 5 times lower than in the group that consumed sucrose (1 mg/mL).

Conclusion. The new sugar substitute has a pronounced potential in the prevention of obesity, being not inferior in efficacy to stevia and exhibiting synergism with metformin. The obtained data justify its further study as a functional food ingredient and in metabolic pathophysiology.

Keywords: sugar substitute; amino acids; prebiotic; obesity; lipids; *Caenorhabditis elegans*; BODIPY; metformin

For citation: Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Nuzhdin A.Y., Marusich E.I. The effect of an experimental amino acid-based sugar substitute on lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans*: a pathophysiological and biophysical study. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 154-165. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.154-165

Author's contribution: conceptualization and design of the study – Budaeva M.V.; data collection and processing – Budaeva M.V.; statistical analysis – Budaeva M.V.; drafting the manuscript – Budaeva M.V.; critical revision – Marusich E.I., Melerzanov A.V., Nuzhdin A.Y.. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors (Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Nuzhdin A.Y., Marusich E.I.)

For correspondence: **Budaeva M.V.**, PhD student, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), e-mail: budaeva.mv@phystech.edu

Information about the authors:

Budaeva M.V. <https://orcid.org/0009-0003-3565-4354>

Melerzanov A.V. <https://orcid.org/0000-0002-4749-5851>

Nuzhdin A.Y. <https://orcid.org/0009-0003-6994-4042>

Marusich E.I. <https://orcid.org/0000-0003-1943-6245>

Funding. Development of 3D bioengineering platforms for the selection of patient-specific therapy and early diagnosis of socially significant diseases (FSMG-2026-0018).

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

Received 21.01.2026

Accepted 24.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Проблема избыточного потребления сахара является одной из ключевых в современной диетологии, будучи фактором риска развития ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа [1]. Несмотря на рекомендации ВОЗ по ограничению потребления свободных сахаров, в России уровень их потребления к 2025–2026 годам сохраняется на стабильно высокой отметке – около 39 кг на душу населения в год, что почти в четыре раза превышает физиологическую норму и диктует необходимость поиска путей снижения недобавленного сахара в рационе населения для предотвращения дальнейшего роста алиментарнозависимых заболеваний [2, 3]. Распространенность ожирения и связанных с ним метаболических заболеваний продолжает расти во всем мире, что определяет острую необходимость в разработке новых подходов к профилактике. Согласно прогнозам на 2026 год и далее, глобальная распространенность ожирения продолжит расти: ожидается, что к 2030 году число людей с этим диагнозом достигнет 1 миллиарда человек (каждая 5-я женщина и каждый 7-й мужчина) [4], что подтверждает критическую необходимость внедрения натуральных альтернатив сахару и новых методов профилактики развития ассоциированных с ожирением патологических состояний для предотвращения коллапса систем здравоохранения [5]. В связи с этим сохраняется высокий спрос на безопасные и эффективные сахарозаменители, которые не только обладали бы желаемыми органолептическими свойствами, но и не способствовали бы нарушению метаболизма [6].

Существующие заменители сахара, такие как стевия или полиолы, имеют ряд ограничений, включая специфическое послевкусие или побочные эффекты со стороны ЖКТ [7]. Более того, данные о влиянии некалорийных подсластителей на метаболизм остаются противоречивыми. В то время как часть исследований указывает на их потенциальную пользу в рамках программ снижения веса, другие работы демонстрируют нейтральное или даже негативное влияние на углеводный обмен и риск развития инсулинорезистентности [8]. Особую озабоченность вызывают данные, свидетельствующие о том, что некоторые искусственные подсластители могут стимулировать накопление липидов в адипоцитах и способствовать метаболической дисфункции, особенно у лиц с ожирением [9]. Это подчеркивает, что подсластители не являются метаболически инертными веществами и их эффекты зависят от химической структуры. В качестве альтернативы предложены композиции на

основе сладких протеиногенных аминокислот, которые, помимо придания сладости, могут служить источником незаменимых аминокислот и улучшать профиль питания [10]. Подход с использованием аминокислот в качестве заменителей сахара представляет особый интерес, поскольку предполагает возможность иного пути метаболизма, не связанного с негативными эффектами, характерными как для сахарозы, так и для некоторых синтетических подсластителей.

Целью данного исследования была оценка влияния экспериментального сахарозаменителя на основе комбинации аминокислот и пребиотика на накопление нейтральных липидов в организме на модели нематод *Caenorhabditis elegans*. Выбор *C. elegans* в качестве модели для изучения ожирения и метаболизма липидов является обоснованным, так как основные метаболические пути, такие как синтез, деградация и регуляция липидов, высоко консервативны от нематод до млекопитающих. *C. elegans* хранит нейтральные липиды, преимущественно триглицериды, в липидных каплях, главным образом в клетках кишечника, что функционально аналогично запасанию жира в адипоцитах у млекопитающих [11]. Нематоды являются удобным объектом для скрининга, так как позволяют визуализировать и количественно оценивать накопление липидов *in vivo* с помощью чувствительных методов, таких как окрашивание флуоресцентными красителями (BODIPY). [12] В качестве сравнительных контролей использовались сахароза, стевия (ребаудиозид А) и антидиабетический препарат метформин, известный своим положительным влиянием на метаболизм липидов [13]. Сравнение с метформином позволяет оценить потенциальный терапевтический эффект нового сахарозаменителя в контексте модуляции липидного обмена. Также среди тестируемых групп была группа с одновременным применением метформина и подсластителей для исследования синергетического влияния подсластителей с метформином на накопление липидов. Гипотеза исследования заключалась в том, что аминокислотный состав сахарозаменителя обеспечивает более благоприятный метаболический профиль по сравнению с сахарозой и может проявлять липопротекторные свойства, снижая накопление липидов в организме.

Методика

Объекты исследования и условия культивирования. В работе использовали штамм дикого типа *Caenorhabditis elegans* N2 (Bristol), были получены из *Caenorhabditis* Genetics Center (CGC, Университет Миннесоты, США). Нематод культивировали при по-

стоянной температуре 20 °C на чашках Петри (60 мм) с твердой питательной средой NGM (Nematode Growth Medium), засеянной *lawns uropathogenic Escherichia coli* штамма OP50 в качестве источника пищи, согласно стандартному протоколу [14]. Для поддержания синхронной возрастной структуры популяции перед каждым экспериментом проводили синхронизацию культуры. Синхронизацию осуществляли гипохлоритным методом: взрослых особей лизировали щелочным раствором гипохлорита натрия для выделения яиц, которые затем инкубировали в жидкой среде S-basal на качалке (около 16 часов) до получения популяции личинок на стадии L1 [15]. Для эксперимента синхронизированных личинок L1 высевали на чашки с NGM-агаром с OP50 и выращивали до стадии молодых взрослых особей (L4). Именно особей на стадии L4 в количестве 30–35 штук на лунку переносили в 96-луночные планшеты с жидкой средой S-complete (с добавлением 50 мкг/мл ампициллина и 0,1 mM флоксуридина (FUDR) для подавления размножения бактерий и откладки яиц соответственно), содержащей тестируемые соединения [16].

Тестируемые соединения и дизайн эксперимента. В исследовании оценивали влияние следующих соединений: разработанный сахарозаменитель (Sugar Substitute, SS) (состав композиции сахарозаменителя: сладкие протеиногенные аминокислоты (L-аланин, глицин), триптофан, ксилит и инулин со степенью чистоты не менее 98,5% (ООО «Холдинг 100ин», Россия)); сахароза (ООО «ДИАЭМ», Россия) в качестве контроля негативного метаболического эффекта; высокоочищенный экстракт стевии, стандартизированный по содержанию Ребаудиозида А (Stevia, ST, ребаудиозид А, 98%, ТМ «Я Стевия», Россия) и антидиабетический препарат метформин гидрохлорид (Metf, Pharmaceutical Secondary Standard; Sigma-Aldrich, США) в качестве референсного положительного контроля, модулирующего метаболизм липидов [13].

В исследовании использовалась разработанная композиция сахарозаменителя (SS), компоненты которой подобраны в таком соотношении, чтобы обеспечить полную эквивалентность по интенсивности сладкого вкуса сахарозе при равных массовых концентрациях. Это позволило провести корректное сравнение метаболических эффектов разработанного сахарозаменителя (SS) и сахарозы при идентичной вкусовой нагрузке в диапазоне 0,05–1,0 мг/мл.

Исследуемый диапазон концентраций (0,05–1,0 мг/мл) был выбран как физиологически релевантный на основании предварительной оценки выживаемости нематод. Ранее было показано, что в данных дозировках ком-

поненты обеспечивают выживаемость особей, что сопоставимо с контрольной группой [17].

Все соединения, кроме метформина, тестировали в идентичном диапазоне массовых концентраций: 0,05, 0,1, 0,5 и 1,0 мг/мл. Концентрации метформина составляли 0,1, 1,0 и 10 µM, что соответствует диапазону, используемому в исследованиях на *C. elegans* для модуляции путей долголетия и метаболизма. Был проведен эксперимент по влиянию композиции метформина с сахарозой и разработанным сахарозаменителем на накопление жира у нематод. Сахар и сахарозаменитель брались в концентрации 0,5 мг/мл, концентрации метформина составляли 0,1 µM, 1 µM, 10 µM. Все рабочие растворы готовили *ex tempore* в стерильной среде S-complete непосредственно перед добавлением к нематодам. Для каждого соединения и концентрации использовали как минимум 4–5 независимых биологических повторностей (отдельные планшеты). Отрицательным контролем (100% жизнеспособность и базовый уровень липидов) служили нематоды, культивируемые в среде S-complete без добавления тестируемых веществ. Инкубация с соединениями проводилась в течение 5 суток при 20 °C в термостате без встряхивания.

Оценка накопления нейтральных липидов с помощью флуоресцентного красителя BODIPY 493/503. Накопление нейтральных липидов (преимущественно триацилглицеридов) в кишечнике нематод оценивали через 5 дней инкубации с соединениями с помощью липофильного флуоресцентного красителя BODIPY 493/503 (4,4-дифтор-5,7-диметил-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацен, Thermo Fisher Scientific), специфичного для липидных капель. После инкубации нематод трижды отмывали от среды и бактерий буфером M9. Фиксацию проводили 40% водным раствором изопропанола в течение 20 минут при комнатной температуре для повышения проницаемости кутикулы. После удаления фиксатора особей окрашивали рабочим раствором BODIPY 493/503 (концентрация 2 мкг/мл, приготовленным из стокового раствора 1 мг/мл в диметилсульфоксиде (ДМСО)) в течение 15 минут в темноте при комнатной температуре с мягким встряхиванием [18]. Для удаления неспецифически связавшегося красителя проводили три стадии промывки буфером M9T (M9 с добавлением 0,01% Triton X-100). Окрашенных нематод ресуспендировали в небольшом объеме M9T и переносили на предметные стекла с агарозными подушечками (2% агароза в M9) для иммобилизации 10 mM раствором левамизола.

Микроскопия, анализ изображений и статистическая обработка данных. Визуализацию проводили

на инвертированном флуоресцентном микроскопе Zeiss Axio Imager M1, оборудованном камерой высокого разрешения Axiosam и набором фильтров для красителя BODIPY 493/503 (возбуждение 493 нм, эмиссия 503 нм). Для каждой лунки (концентрации) делали не менее 10–15 непересекающихся полей зрения, захватывая не менее 25 особей на повторяемость. Для исключения артефактов автоматического экспонирования все снимки в рамках одного эксперимента получали с идентичными настройками экспозиции и усиления.

Полученные изображения в формате TIFF анализировали с помощью автоматизированного пайплайна программы CellProfiler, созданного в среде Matlab (MathWorks) с использованием библиотек Image Processing Toolbox. Пайплайн выполнял последовательную обработку: идентификацию и сегментацию отдельных особей на бинарные маски, выделение попиксельно окраски белого цвета, расчет средней интенсивности флуоресценции BODIPY для каждой нематоды.

Все количественные данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM) для n независимых биологических повторностей. Нормальность распределения проверяли тестом Шапиро-Уилка. Для сравнения нескольких групп (различные концентрации одного соединения с контролем) применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующим апостериорным тестом Бонферрони для множественных сравнений с контрольной группой. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все статистические расчеты выполняли в программе GraphPad Prism 6.

Результаты

Оценка влияния подсластителей на накопление нейтральных липидов в *C. elegans*. Пятидневная инкубация нематод с различными подсластителями привела к выраженным и статистически значимым изменениям в накоплении нейтральных липидов, визуализированных с помощью флуоресцентного красителя BODIPY 493/503. Как показано на **рис. 1**, сахароза вызывала дозозависимое увеличение интенсивности флуоресценции, что свидетельствует о прогрессирующем накоплении липидов в кишечнике нематод. Эффект был наиболее выражен при концентрациях 0,5 и 1,0 мг/мл, где средняя интенсивность флуоресценции достигла значений $0,5271 \pm 0,01942$ и $0,5950 \pm 0,01570$ соответственно, что достоверно ($p < 0,0001$) превышало уровень контрольной группы ($0,4032 \pm 0,01646$).

В отличие от сахарозы, разработанный сахарозаменитель (SS) и стевия продемонстрировали проти-

воположный эффект. Оба соединения вызывали дозозависимое снижение интенсивности флуоресценции BODIPY по сравнению с контролем (**рис. 1**). При эквивалентной концентрации 0,5 мг/мл средняя интенсивность флуоресценции в группе SS составила $0,2339 \pm 0,01796$, а в группе стевии – $0,2578 \pm 0,01823$. Различия между SS и стевией при этой концентрации не были статистически значимыми, однако оба значения были достоверно ниже ($p < 0,001$) как показателей контрольной группы, так и группы, получавшей сахарозу в той же концентрации.

Исследование синергетического эффекта с метформином. Для дальнейшего изучения метаболических свойств разработанного сахарозаменителя была оценена его комбинация с метформином – препаратом с известным положительным влиянием на липидный обмен. Как представлено в **таблице 1** и на рисунке 2, совместное применение сахарозаменителя в концентрации 0,5 мг/мл и метформина в концентрации 10 μ M привело к наиболее выраженному снижению накопления липидов.

Средняя интенсивность флуоресценции в группе комбинированного воздействия составила $0,1114 \pm 0,008247$. Данный показатель оказался достоверно ниже ($p < 0,01$) не только контрольных значений, но и результатов, полученных при изолированном применении эквивалентных доз сахарозаменителя ($0,2339 \pm 0,01796$) или метформина ($0,2559 \pm 0,01034$). Это указывает на наличие синергетического взаимодействия между компонентами разработанного сахарозаменителя и метформином в контексте регуляции липидного обмена.

Дополнительные эксперименты, в которых оценивалось влияние комбинаций метформина (0,1, 1,0, 10 μ M) с фиксированной концентрацией сахарозы или сахарозаменителя (0,5 мг/мл), подтвердили избирательность выявленного синергизма. В то время как метформин умеренно снижал вызванное сахарозой накопление липидов, наиболее выраженный эффект наблюдался именно в комбинации с разработанным сахарозаменителем, причем выраженность ответа зависела от дозы метформина (**рис. 3**).

Статистический анализ. Все представленные данные являются результатом пяти независимых биологических повторностей. Объем выборки (n) в каждой экспериментальной группе составил не менее 46 особей. Статистическая значимость различий между группами определялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующим апостериорным тестом Бонферрони для множественных сравнений. На графиках уровень значимости обозначен следующим образом: ns – незначимо ($p > 0,1$), * – $p < 0,1$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$.

Сравнительный тест подсластителей

Sweeteners comparison test

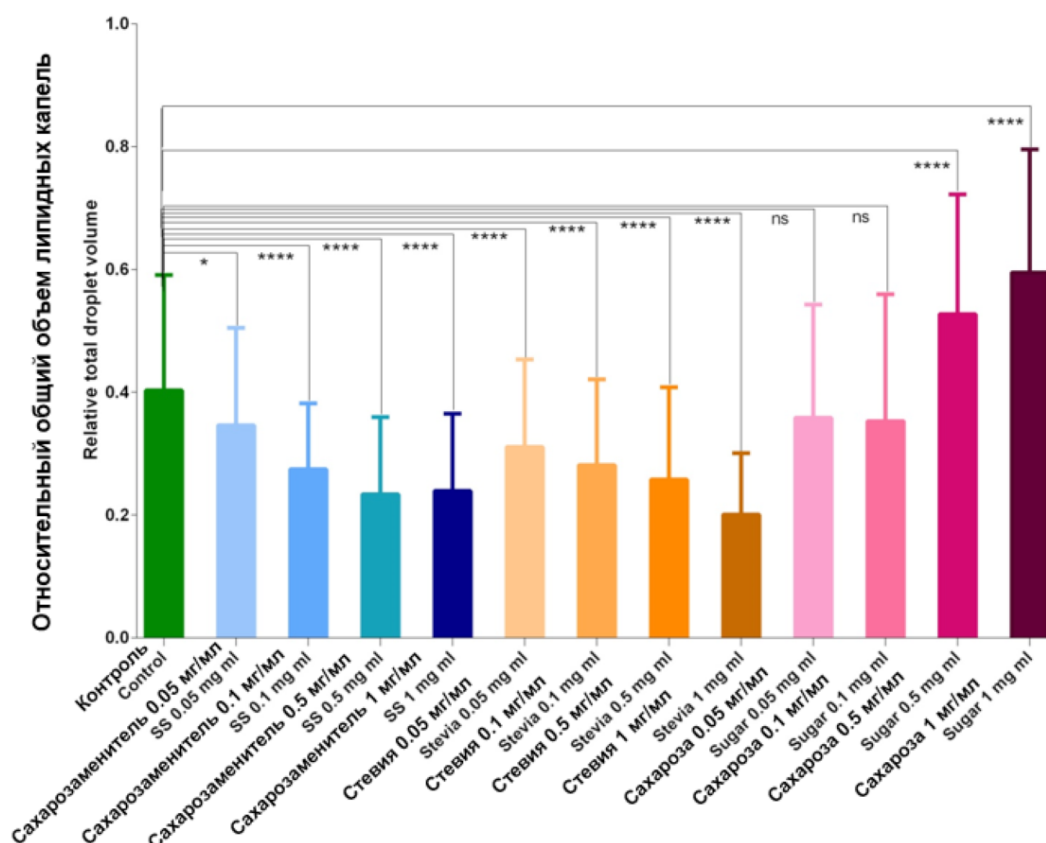


Рис. 1. Средняя интенсивность флуоресценции нематод, окрашенных BODIPY, контрольной группы (Control) и групп потреблявших подсластители (Разработанный сахарозаменитель (SS), Стевия (Stevia), Сахароза (Sugar)) в концентрациях 0,05 мг/мл, 0,1 мг/мл, 0,5 мг/мл, 1 мг/мл.

Fig. 1. Mean fluorescence intensity of BODIPY-stained nematodes in control and sweetener-treated groups (Developed Sweetener (SS), Stevia, Sugar) at concentrations of 0.05 mg/mL, 0.1 mg/mL, 0.5 mg/mL, and 1 mg/mL.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что разработанный сахарозаменитель на основе аминокислот и пребиотика эффективно препятствует накоплению нейтральных липидов в модели *C. elegans*, по своему действию сопоставим со стевией и существенно превосходит сахарозу. Выявленный синергетический эффект с метформинном открывает перспективы для дальнейшего изучения механизмов его влияния на метаболические пути.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что экспериментальный сахарозаменитель на основе

композиции аминокислот и пребиотика эффективно ингибирует накопление нейтральных липидов у *C. elegans*, проявляя активность, сопоставимую с таковой у референсных соединений – стевии (ребаудиозида А) и метформина. Данный эффект достигнут в концентрациях, эквивалентных по сладости сахарозе, которая, в полном соответствии с литературными данными, вызвала выраженное дозозависимое увеличение запасов липидов. Этот контраст подтверждает, что метаболические последствия приема подсластителей критически зависят от их химической природы и не сводятся лишь к калорийности.

Выявленный липопротекторный эффект разработанного сахарозаменителя позволяет рассматривать его

Таблица 1 / Table 1

Влияние тестируемых соединений на накопление нейтральных липидов в *C. elegans* (средняя интенсивность флуоресценции BODIPY 493/503 $\pm$ SEM)

Effect of the tested compounds on neutral lipid accumulation in *C. elegans* (mean BODIPY 493/503 fluorescence intensity $\pm$ SEM)

	Среднее значение интенсивности флуоресценции Mean Fluorescence Intensity	Стандартное отклонение Standard Deviation	Стандартная ошибка Standard Error of the Mean
Контроль Control	0,4032	0,1877	0,01646
Метформин 10 μ M Metformin 10 μ M	0,2559	0,1495	0,01034
Метформин 1 μ M Metformin 1 μ M	0,3155	0,1876	0,02166
Метформин 0.1 μ M Metformin 0.1 μ M	0,3658	0,1784	0,02821
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,05 мг/мл Developed Sweetener (SS) 0.05 mg/mL	0,3461	0,1584	0,01417
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,1 мг/мл Developed Sweetener (SS) 0.1 mg/mL	0,2744	0,1075	0,004957
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,5 мг/мл Developed Sweetener (SS) 0.5 mg/mL	0,2339	0,1257	0,01796
Разработанный сахарозаменитель (SS) 1 мг/мл Developed Sweetener (SS) 1 mg/mL	0,239	0,1262	0,01295
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,5 мг/мл с Метформином 0,1 μ M SS 0.5 mg/mL + Metformin 0.1 μ M	0,2768	0,1008	0,01594
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,5 мг/мл с Метформином 1 μ M SS 0.5 mg/mL + Metformin 1 μ M	0,1884	0,05947	0,008769
Разработанный сахарозаменитель (SS) 0,5 мг/мл с Метформином 10 μ M SS 0.5 mg/mL + Metformin 10 μ M	0,1114	0,05593	0,008247
Стевия (Stevia) 0,05 мг/мл Stevia 0.05 mg/mL	0,3108	0,1423	0,008658
Стевия (Stevia) 0,1 мг/мл Stevia 0.1 mg/mL	0,281	0,1398	0,007079
Стевия (Stevia) 0,5 мг/мл Stevia 0.5 mg/mL	0,2578	0,1503	0,01823
Стевия (Stevia) 1 мг/мл Stevia 1 mg/mL	0,2005	0,1003	0,01018
Сахароза (Sugar) 0,05 мг/мл Sugar 0.05 mg/mL	0,3584	0,1841	0,01941
Сахароза (Sugar) 0,1 мг/мл Sugar 0.1 mg/mL	0,3528	0,2064	0,01502
Сахароза (Sugar) 0,5 мг/мл Sugar 0.5 mg/mL	0,5271	0,1951	0,01942
Сахароза (Sugar) 1 мг/мл Sugar 1 mg/mL	0,595	0,2004	0,0157
Сахароза 0,5 мг/мл с Метформином (Sugar Metf) 0,1 μ M Sugar 0.5 mg/mL + Metformin 0.1 μ M	0,2799	0,09393	0,01255
Сахароза 0,5 мг/мл с Метформином (Sugar Metf) 1 μ M Sugar 0.5 mg/mL + Metformin 1 μ M	0,2724	0,1162	0,02739
Сахароза 0,5 мг/мл с Метформином (Sugar Metf) 10 μ M Sugar 0.5 mg/mL + Metformin 10 μ M	0,2295	0,06122	0,009027

Результаты теста композиций с Метформинном Metformin composition test

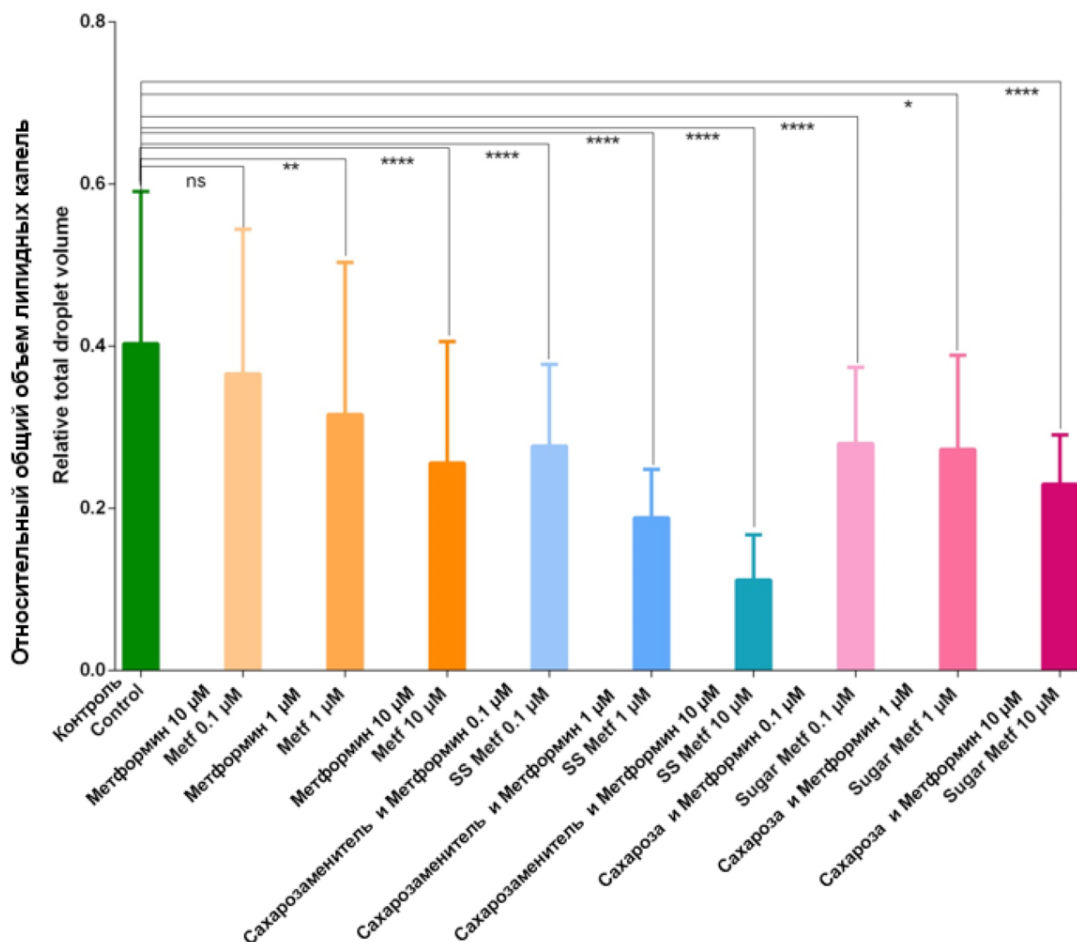


Рис. 2. Средняя интенсивность флуоресценции нематод, окрашенных BODIPY, контрольной группы (Control) и групп, потреблявших метформин (Metf) и его композицию с сахаром (Sugar) 0,5 мг/мл и сахарозаменителем (SS) 0,5 мг/мл в концентрациях метформина 0,1 µM, 1 µM, 10 µM.

Fig. 2. Mean fluorescence intensity of BODIPY-stained nematodes in control, metformin (Metf), and metformin-composition groups (Sugar 0.5 mg/mL and SS 0.5 mg/mL) at metformin concentrations of 0.1 µM, 1 µM, and 10 µM.

в ряду перспективных пищевых ингредиентов, способных не просто заменять сахар, но и модулировать энергетический гомеостаз. Полученные данные согласуются с современными представлениями о том, что различные подсластители могут оказывать диаметрально противоположное влияние на липидный метаболизм, что обусловлено их взаимодействием с консервативными сигнальными путями. Например, в то время как ацесульфам калия, цикламат калия и сахаринат натрия стимулируют ожирение у *C. elegans* [19], другие соединения, такие

как неотам, демонстрируют жироснижающее действие [20]. Таким образом, наша разработка попадает в категорию веществ с потенциально благоприятным метаболическим профилем.

Наиболее значимым результатом работы является выявление синергического взаимодействия между сахарозаменителем и метформинном, что указывает на возможность их влияния на взаимосвязанные молекулярные мишени [21]. Ведущей гипотезой, объясняющей этот эффект, является кооперативная модуляция

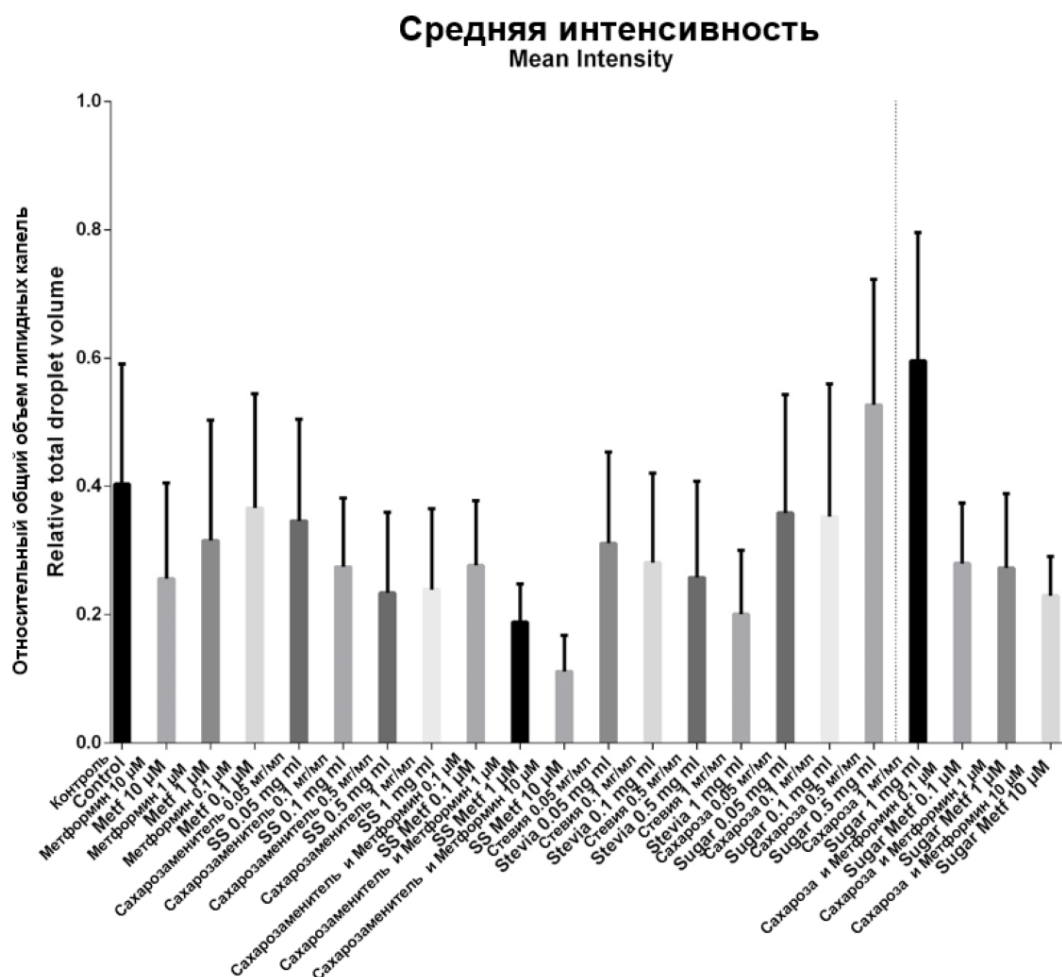


Рис. 3. Средняя интенсивность флуоресценции нематод, окрашенных BODIPY, всех тестируемых соединений.

Fig. 3. Mean BODIPY fluorescence intensity for all tested compounds across all experimental groups.

ключевых регуляторов клеточного энергетического баланса – AMPK (АМФ-активируемой протеинкиназы) и сигнального пути mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих) [22]. Метформин, как известно, активирует AMPK и ингибирует mTOR через лизосомальный путь v-ATPase-Ragulator, что способствует катаболическим процессам и продлению жизни [23]. В свою очередь, натуральный подсластитель ребаудиозид А также проявляет благоприятные эффекты, снижая активность TOR-сигнального пути и уменьшая накопление специфических липидов, таких как фосфатидные кислоты, которые являются активаторами mTORC1 [24, 25]. Можно предположить, что аминокислотный состав нашего сахарозаменителя также способен оказывать модулирующее действие на эти консервативные пути, создавая основу для синергизма с метформином. Дополнительным

механизмом может служить влияние на биосинтез эфирных липидов, который, как было недавно показано, необходим для опосредованного бигуанидами (к которым относится метформин) продления жизни у *C. elegans*. Встраивание эфирных липидов в клеточные мембраны может влиять на текучесть мембран и передачу сигналов, включая активацию транскрипционного фактора SKN-1/Nrf, что в итоге усиливает клеточную стрессоустойчивость и улучшает метаболический профиль [26]. Механизм липотропного действия разработанного сахарозаменителя, вероятно, опосредован активацией ключевых регуляторов энергетического гомеостаза – рецепторов PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) [27]. С биофизической точки зрения аминокислотные компоненты могут напрямую влиять на лиганд-зависимую активацию этих ядерных рецепторов. Патопфизио-

логическая значимость эффекта связана с тем, что активация PPAR- α стимулирует окисление жирных кислот в печени и мышцах, а модуляция PPAR- γ улучшает чувствительность к инсулину и нормализует адипогенез [28]. Пребиотический компонент может потенцировать этот эффект через продукцию кишечной микробиотой короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата), являющихся естественными лигандами PPAR [28]. Таким образом, сахарозаменитель действует как многоцелевой модулятор транскрипционных программ, смещающих метаболизм от запасаания липидов к их утилизации.

Выбор организма *Caenorhabditis elegans* в качестве модельного для данного исследования является высококоррелевантным. Основные метаболические пути, включая биосинтез, деградацию и регуляцию накопления липидов, высоко консервативны у нематод и млекопитающих. Кишечник *C. elegans* служит главным органом для накопления триацилглицеридов в липидных каплях, функционально аналогичных адипоцитам, что делает эту модель идеальной для скрининга влияния нутриентов и ксенобиотиков на развитие ожирения [29]. Используемый в работе метод флуоресцентного окрашивания BODIPY 493/503 является стандартным, высокочувствительным и количественным подходом для визуализации нейтральных липидов *in vivo*. Таким образом, полученные нами данные не только подтверждают адекватность выбранной модели и методов, но и вписываются в современный тренд использования *C. elegans* для предиктивной оценки метаболических эффектов пищевых добавок.

В заключение, представленные результаты убедительно свидетельствуют о том, что разработанный аминокислотный сахарозаменитель обладает выраженным липопротекторным действием *in vivo*. Его эффективность сопоставима с действием стевиозидов, а выявленный синергизм с метформином открывает новые перспективы для создания комбинированных подходов к диетической профилактике метаболического синдрома. Для полного выяснения молекулярных механизмов действия необходимы дальнейшие исследования, включая транскриптомный и липидный анализ, а также изучение влияния на конкретные сигнальные каскады, такие как AMPK/SKN-1 и mTOR. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшей разработки данного продукта как функционального пищевого ингредиента, направленного на коррекцию нарушений липидного обмена.

Выводы

1. Разработанный сахарозаменитель на основе аминокислот и пребиотика оказывает выраженное ли-

потропное действие в эксперименте *in vivo* на модели *C. elegans*, достоверно снижая накопление липидов в сравнении с контролем сахарозы. С биологической точки зрения этот эффект может быть связан с модуляцией текучести и проницаемости клеточных мембран, а также с оптимизацией работы мембраносвязанных ферментов, участвующих в β -окислении жирных кислот.

2. Выявлен синергетический эффект комбинации сахарозаменителя с метформином, приводящий к почти пятикратному (4,73 раза) снижению липидного накопления. Это указывает на возможное патофизиологическое взаимодействие на уровне ключевых метаболических путей: инсулиновой сигнализации (AMPK) и регуляции митохондриального биогенеза, что открывает перспективы для комбинированной коррекции метаболического синдрома.
3. Полученные данные свидетельствуют, что экспериментальный сахарозаменитель выступает не как пассивный заменитель сахарозы, а как активный функциональный ингредиент. Его действие направлено на основные звенья патогенеза алиментарного ожирения: нарушение липидного гомеостаза и энергетического метаболизма, что обосновывает его применение для нутритивной профилактики метаболических нарушений.
4. Механизм действия сахарозаменителя, вероятно, носит комплексный характер, сочетая прямое метаболическое влияние (в качестве альтернативного субстрата) и пребиотическое опосредованное действие через модуляцию микробиоты. С биологических позиций это может приводить к изменению продукции микробных метаболитов (короткоцепочечных жирных кислот), влияющих на энергетический баланс и воспалительный фон организма-хозяина – ключевые компоненты патофизиологии ожирения.

Перспективы дальнейших исследований должны быть направлены на детальное изучение молекулярных мишеней сахарозаменителя, включая его влияние на экспрессию генов семейства PPAR, ключевых ферментов липогенеза и гликолиза. Для полной патофизиологической валидации необходимы исследования на более сложных, в том числе на млекопитающих, моделях инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Биологические методы (калориметрия, спектроскопия) помогут охарактеризовать его взаимодействие с клеточными мембранами и рецепторами.

Литература (п.п. 1–2; 4–16; 18–29 см. References)

3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О сахаре в продуктах питания: рекомендации гражданам. 2025. URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/recommendations/details.php?ELEMENT_ID=15459 (дата обращения: 14.01.2026)
17. Будаева М.В., Мелерзанов А.В., Марусич Е.И. Геропротекторный и антиоксидантный эффект подсластителя на основе аминокислот на модели *C. elegans*. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 134–43. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.134-143>

References

1. Freeman A.M., Acevedo L.A., Pennings N. *Insulin Resistance*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026. PMID: 29939616
2. World Health Organization. *Guideline: Sugars intake for adults and children*. Geneva: WHO; 2015. URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/4be74f01-de93-4596-bbd1-02a97afb1221/content> (accessed: 14.01.2026)
3. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. On sugar in food products: recommendations for citizens URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/activities/recommendations/details.php?ELEMENT_ID=15459 (accessed: 14.01.2026) (In Russian)
4. World Health Organization. *Obesity and overweight: Fact sheet* 2025. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 14.01.2026)
5. World Obesity Federation. *World Obesity Atlas* 2025. London: World Obesity Federation; 2025. URL: <https://data.worldobesity.org/publications/world-obesity-atlas-2025-v6.pdf> (accessed: 14.01.2026)
6. Hong Q.Y., Huang Y., Yang J. et al. Food sweeteners: Angels or clowns for human health? *Current Research in Food Science*. 2025; 10: 101032. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2025.101032>
7. Suez J., Cohen Y., Valdés-Mas R. et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell*. 2022; 185(18): 3307–28.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016>
8. Begum R.F., Nirenjen S., Rushendran R. et al. Exploring the impact of artificial sweeteners on diabetes management and glycemic control. *Frontiers in nutrition*. 2025; 12: 1587690. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1587690>
9. Kossiva L., Kakleas K., Christodouli F. et al. Chronic Use of Artificial Sweeteners: Pros and Cons. *Nutrients*. 2024; 16(18): 3162. <https://doi.org/10.3390/nu16183162>
10. van der Sman R.G.M., van den Hoek I.A.F., Renzetti S. Amino acids, polyols and soluble fibres as sugar replacers in bakery applications. *Food Hydrocolloids*. 2020; 109: 106113. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106113>
11. Watts J.L., Ristow M. Lipid and Carbohydrate Metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 2017; 207(2): 413–46. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300106>
12. Schmökel V., Memar N., Wiekenberg A. et al. Genetics of Lipid-Storage Management in *Caenorhabditis elegans* Embryos. *Genetics*. 2016; 202(3): 1071–83. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.179127>
13. Wei X.L., Tao M.H., Li R.H. et al. Metformin and Adipose Tissue: A Multifaceted Regulator in Metabolism, Inflammation, and Regeneration. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2025; 40(4): 523–38. <https://doi.org/10.3803/EnM.2025.2371>
14. Stiernagle T. Maintenance of *C. elegans*. *WormBook: the online review of C. elegans biology*. 2006; 1–11. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.101.1>
15. Porta-de-la-Riva M., Fontrodona L., Villanueva A., Cerón J. Basic *Caenorhabditis elegans* methods: synchronization and observation. *Journal of Visualized Experiments*. 2012; (64): e4019. <https://doi.org/10.3791/4019>
16. Zhang M., Yang X., Xu W. et al. Evaluation of the effects of three sulfa sweeteners on the lifespan and intestinal fat deposition in *C. elegans*. *Food Research International*. 2019; 122: 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.028>
17. Budaeva M.V., Melerzanov A.V., Marusich E.I. Geroprotective and Anti-Oxidant Effects of an Amino Acid-Based Sweetener in *C. elegans* model. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'nayaterapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(1): 134–43. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.134-143> (in Russian)
18. Xu C., Luo J., Yu Y. A fluorescence lifetime-based novel method for accurate lipid quantification of BODIPY vital-stained *C. elegans*. *Journal of lipid research*. 2024; 65(10): 100646. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2024.100646>
19. Zhang M., Yang X., Xu W. et al. Evaluation of the effects of three sulfa sweeteners on the lifespan and intestinal fat deposition in *C. elegans*. *Food research international (Ottawa, Ont.)*. 2019; 122: 66–76. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.028>
20. Jiang L., Yu Z., Zha Y., Yin D. Obesogenic potentials of environmental artificial sweeteners with disturbances on both lipid metabolism and neural responses. *Science of The Total Environment*. 2024; 919: 170755. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170755>
21. Admasu T.D., Chaithanya Batchu K., Barardo D. et al. Drug Synergy Slows Aging and Improves Healthspan through IGF and SREBP Lipid Signaling. *Developmental cell*. 2018; 47(1): 67–79.e5. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.09.001>
22. Cedillo L., Ahsan F.M., Li S. et al. Ether lipid biosynthesis promotes lifespan extension and enables diverse pro-longevity paradigms in *Caenorhabditis elegans*. *eLife*. 2023; 12: e82210. <https://doi.org/10.7554/eLife.82210>
23. Chen J., Ou Y., Li Y. et al. Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway. *eLife*. 2017; 6: e31268. <https://doi.org/10.7554/eLife.31268>
24. Li P., Wang Z., Lam S.M. et al. Rebaudioside A Enhances Resistance to Oxidative Stress and Extends Lifespan and Healthspan in *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021; 10(2): 262. <https://doi.org/10.3390/antiox10020262>

25. Alizade H., Kerachian S., Jabbar K., Soltani B.M. Phosphatidic acid as a cofactor of mTORC1 in platinum-based chemoresistance: Mechanisms and therapeutic potential. *European Journal of Pharmacology*. 2025; 988: 177220. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.177220>
26. Cedillo L., Ahsan F.M., Li S. et al. Ether lipid biosynthesis promotes lifespan extension and enables diverse pro-longevity paradigms in *Caenorhabditis elegans*. *eLife*. 2023; 12: e82210. <https://doi.org/10.7554/eLife.82210>
27. Tayyeb J.Z., Popeijus H.E., van de Sanden J. et al. Effects of Individual Amino Acids on PPAR α Transactivation, mTORC1 Activation, ApoA-I Transcription and pro-ApoA-I Secretion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(11): 6071. <https://doi.org/10.3390/ijms23116071>
28. Chen B., Guan L., Wu C. et al. Gut Microbiota-Butyrate-PPAR γ Axis Modulates Adipose Regulatory T Cell Population. *Advanced Science*. 2025; 12(20): 2570151. <https://doi.org/10.1002/adv.202570151>
29. Watts J.L., Ristow M. Lipid and Carbohydrate Metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 2017; 207(2): 413–46. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300106>

Информация об авторах:

Будаева Мария Вячеславовна, аспирантка физтех-школы биологической и медицинской физики МФТИ, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)

Мелерзанов Александр Викторович, канд. мед. наук, доцент, зам. директора Института биофизики будущего МФТИ, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)

Нуждин Александр Юрьевич, магистрант физтех-школы биологической и медицинской физики МФТИ, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)

Марушч Елена Ивановна, вед. научн. сотрудник, канд. биол. наук, Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)

Обзоры

©Коллектив авторов, 2026
УДК 616.8-092

Клюшник Т.П.¹, Александренкова А.Н.^{1,2}, Генералов В.О.¹, Ободзинская Т.Е.¹, Морозов С.Г.², Ларионов Г.В.¹

Перекрывающиеся патогенетические механизмы расстройств аутистического спектра и болезни Альцгеймера

¹ООО «МедЛайн», клиника «ПланетаМед», 117105, Москва, Россия, Варшавское ш., д. 13, стр. 2

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8

Настоящий аналитический обзор посвящен рассмотрению общих патофизиологических механизмов, а также генетического пересечения расстройств аутистического спектра (РАС) и болезни Альцгеймера (БА), которые традиционно рассматриваются как отдельные патологии, связанные с разными периодами жизни человека. В обзоре обсуждается общая сеть взаимосвязанных биологических процессов, объединяющая РАС и БА, включая хроническое нейровоспаление, процессы нейродегенерации и окислительного стресса, митохондриальную дисфункцию и энергетическую недостаточность, а также гормональную дисфункцию. Приведенные данные исследований свидетельствуют, что БА и РАС связывает ряд сходных патофизиологических процессов на клеточном уровне, которые формируют универсальный патогенетический каркас, приводящий к дисфункции и гибели нейронов. Современные исследования этих процессов помогают разрабатывать сходные подходы к лечению, несмотря на отличия в клинических проявлениях и возрасте дебюта.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; аутизм; болезнь Альцгеймера; нейродегенерация; нейровоспаление; митохондриальная дисфункция

Для цитирования: Клюшник Т.П., Александренкова А.Н., Генералов В.О., Ободзинская Т.Е., Морозов С.Г., Ларионов Г.В. Перекрывающиеся патогенетические механизмы расстройств аутистического спектра и болезни Альцгеймера. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 166-179.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.166-179

Участие авторов: Генералов В.О. – разработка концепции исследования, курирование и анализ данных; Клюшник Т.П., Морозов С.Г. – разработка концепции исследования, курирование и анализ данных, научное редактирование текста; Ободзинская Т.Е. – руководство и координация работ, написание и редактирование текста; Александренкова А.Н., Ларионов Г.В. – сбор и обработка материала, написание текста.

Для корреспонденции: Александренкова Ангелина Николаевна, e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Финансирование. Тема госзадания FGUFU-2025-0007.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.01.2026

Принята к печати 14.03.2026

Опубликована 30.06.2026

Klyushnik T.P.¹, Aleksandrenkova A.N.^{1,2}, Generalov V.O.¹, Obodzinskaya T.E.¹, Morozov S.G.², Larionov G.V.¹

Resembling pathogenetic mechanisms of autism spectrum disorders and Alzheimer's disease

¹Medline LLC, Medical Center «PlanetaMed», 13, bld. 2 Varshavskoye hw., Moscow, 117105, Russian Federation

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

This analytical review examines the common pathophysiological mechanisms and genetic resemblance of autism spectrum disorders (ASD) and Alzheimer's disease (AD), which are commonly viewed as separate pathologies associated with different periods of human life. A common network of interconnected biological processes that unite ASD and AD, including chronic neuroinflammation, neurodegeneration and oxidative stress, mitochondrial dysfunction

and energy deficiency, as well as hormonal dysfunction of various endocrine systems are being discussed in the review. The presented research data indicate that AD and ASD share a number of similar pathophysiological processes at the level of molecules, genes, and cellular mechanisms, which form a universal pathogenetic framework leading to neuronal dysfunction and death. Current researches on these processes are effective for developing common or similar treatment approaches at the biological level, despite differences in clinical manifestations and age of onset.

Keywords: autism spectrum disorders; autism; Alzheimer's disease; neurodegeneration; neuroinflammation; mitochondrial dysfunction

For citation: Klyushnik T.P., Aleksandrenkova A.N., Generalov V.O., Obodzinskaya T.E., Morozov S.G., Larionov G.V. Resembling pathogenetic mechanisms of autism spectrum disorders and Alzheimer's disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 166-179. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.166-179

Author contribution: Generalov V.O. – development of the research concept, data curation and analysis; Klyushnik T.P., Morozov S.G. – development of the research concept, data curation and analysis, scientific editing of the text; Obodzinskaya T.E. – supervision and coordination of work, writing and editing of the article; Aleksandrenkova A.N., Larionov G.V. – collection and processing of material, writing of the article.

For correspondence: *Angelina N. Aleksandrenkova*, jr. researcher of laboratory of general and perinatal neuroimmunopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, clinical biochemist of medical center "PlanetaMed", e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Information about the authors:

Klyushnik T.P., <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Aleksandrenkova A.N., <https://orcid.org/0000-0003-4238-5634>

Generalov V.O., <https://orcid.org/0000-0002-7328-5698>

Obodzinskaya T.E., <https://orcid.org/0000-0003-3371-7537>

Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

Larionov G.V., <https://orcid.org/0009-0006-8893-6402>

Financing. Government Assignment, Topic FGFU-2025-0007.

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

Received 23.01.2026

Accepted 14.03.2026

Published 30.06.2026

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС), связанные с нарушениями развития нервной системы, и возраст-ассоциированные деменции, включая болезнь Альцгеймера (БА), относящиеся к нейродегенеративным заболеваниям, поражают людей на двух противоположных этапах жизни: в раннем детстве и в пожилом возрасте соответственно. За последние два десятилетия наблюдается драматический рост диагностированных случаев РАС и БА как во всем мире, так и в России, что диктует необходимость изучения их патогенеза с целью выявления новых терапевтических подходов [1, 2].

РАС и БА в целом различаются по клиническим проявлениям и по возрасту дебюта, вместе с тем они имеют ряд схожих симптомов (коммуникативные и когнитивные нарушения, деменция, тревожность, депрессия, нарушения сна, ослабление нервно-мышечной связи, повышенная утомляемость, чрезмерная реакция на сенсорные или физические раздражители и др.), а также перекрывающиеся механизмы патогенеза и общие генетические

факторы, способствующие развитию этих патологических процессов [1, 3, 4].

Несмотря на то, что общие механизмы патогенеза РАС и БА, а также влияние конкретных генных мутаций на развитие этих заболеваний требуют дальнейшего изучения, представленные в современной научной литературе данные позволяют выделить перекрывающиеся ключевые механизмы, к которым относятся хроническое нейровоспаление и ассоциированное с ним системное воспаление, нейродегенерация и окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и энергетическая недостаточность, а также гормональная дисфункция. Для этих патологических состояний установлено также наличие ряда совпадений в генетических мутациях.

Настоящий аналитический обзор посвящен рассмотрению общих патофизиологических механизмов, а также генетического пересечения РАС и БА, которые традиционно рассматриваются как отдельные нозологические формы, связанные с разными периодами жизни человека. Данные были собраны из веб-баз данных, включая Yahoo, Google Scholar, PubMed и Web of Science.

Хроническое нейровоспаление

Нейровоспаление является одним из ключевых патогенетических звеньев, связывающих аутизм и болезнь Альцгеймера. Центральным механизмом нейровоспаления является активация микроглии – резидентных иммунных клеток головного мозга, выполняющих функции макрофагов и осуществляющих иммунный надзор в ЦНС.

Процесс хронического нейровоспаления, опосредованный активацией микроглии, ассоциирован с системным воспалением и характерен для обеих нозологических форм, что подтверждается выявлением повышенного уровня провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин- 1β (IL- 1β) и интерферон- γ (IFN- γ), а также других маркеров воспаления в ряде областей мозга, спинномозговой жидкости, а также в плазме крови пациентов с РАС и БА. Провоспалительные цитокины запускают каскад событий, включая нарушение нейротрансмиссии, эксайтотоксическую гибель нейронов, модуляцию высвобождения и обратного захвата глутамата, нарушение гематоэнцефалического барьера и инфильтрацию воспалительных иммунных клеток в ЦНС. Эти механизмы релевантны для обеих патологий [1, 5, 6].

Несмотря на ведущую роль нейровоспаления в патогенезе как РАС, так и БА, необходимо отметить различную этиологию, то есть ведущие факторы, вызывающие активацию микроглии при рассматриваемых патологических состояниях.

Главными триггерами нейровоспаления при РАС является повышенная антигенная нагрузка, вызывающая чрезмерную активацию иммунной системы на фоне особой генетической предрасположенности. Повышенная антигенная нагрузка в первые месяцы/годы жизни ребенка может быть связана с тяжелыми инфекциями (в первую очередь, – вирусными), вакцинацией, стрессом, токсинами, дисбиозом кишечника [7, 8].

В качестве возможной причины развития нейровоспаления при РАС рассматривается активация иммунной системы матери в первом триместре беременности, также связанная с инфекциями, метаболическими нарушениями, стрессом, токсическими факторами. Эти факторы способствуют повышению уровня провоспалительных цитокинов и активированных моноцитов, которые через незрелый гематоэнцефалический барьер могут проникать в мозг и активировать микроглию [9, 10, 11].

Основными триггерами нейровоспаления и активации микроглии при БА служат отложения β -амилоида (A β), а также гиперфосфорилированный тау-белок. Хроническое системное воспаление в других органах,

связанное с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, также может способствовать нейровоспалению при БА [12, 13].

Современные исследования свидетельствуют о важной роли оси «кишечник-мозг» в поддержании нейровоспаления в обеих группах расстройств. Изменения в составе кишечной микробиоты отмечаются как при нейродегенеративных заболеваниях, так и при РАС [14, 15].

Различные повреждающие факторы, выступающие в качестве триггеров воспаления при РАС и БА, связываются с рецепторами класса TLR (toll-like receptors), относящимися к «паттерн-распознающим рецепторам» (pattern-recognizing receptors – PRR), а также с другими рецепторами, экспрессирующимися на всех иммунocyтах, независимо от их локализации (мозг, периферия). Важно, что эти рецепторы распознают как определенные молекулярные комплексы (паттерны) микробных клеток, вирусов, грибов, так и высокомолекулярные продукты деструкции собственных тканей организма, включая внеклеточную АТФ, агрегаты белков, амилоид- β (A β), окисленные липопротеины низкой плотности, кристаллы холестерина и др., опосредуя развитие стерильной воспалительной реакции при различных заболеваниях [16, 17].

Другим важнейшим рецептором иммунocyтов является TREM-2 (triggering receptor expressed on myeloid cells-2) – рецептор, экспрессирующийся на миелоидных клетках. Он связывает различные лиганды – фосфолипиды, гликолипиды, аполипотеины, а также индуцирует фагоцитоз. При развитии и регуляции воспалительного ответа TLR и TREM-2 вступают во взаимодействие с последующим запуском внутриклеточных сигнальных путей [18]. Сигнальные пути включают рецепторы, эффекторы, вторичные мессенджеры и другие компоненты. В большинстве случаев процесс активации какого-либо метаболического процесса находится под контролем не одной, а нескольких систем внутриклеточной сигнализации, и для клеточного ответа важна взаимосвязь этих систем [19]. TLR и TREM-2 участвуют в патогенезе как аутизма, так и болезни Альцгеймера.

Следствием активации микроглии является повышение синтеза провоспалительных цитокинов, свободных радикалов кислорода и других токсических молекул. Провоспалительные цитокины IL-6, TNF- α и др. нарушают работу нейротрансмиттерных систем (ацетилхолиновой, дофаминовой, серотониновой, глутаматной, ГАМК). Как при аутизме, так и при деменции описаны расстройства в работе систем нейротрансмиттеров: ацетилхолина, дофамина, серотонина, глутамата, ГАМК, гистамина.

Изменения этих систем влияют на когнитивные функции, память, обучение и поведение [8, 20].

Известно, что центральную роль в патофизиологии деменции, особенно болезни Альцгеймера, играет холинергическая система. Дегенерация холинергических нейронов базального переднего мозга рассматривается в качестве основной причины когнитивного снижения [21]. Современная терапия деменции основана на применении ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Используемые препараты повышают доступность ацетилхолина в синапсах мозга и являются одними из немногих клинически подтвержденных методов лечения деменции при болезни Альцгеймера [22].

Исследования показывают, что у людей с аутизмом также наблюдаются значительные нарушения в холинергической системе. Нарушения затрагивают различные области мозга и мозжечка, где отмечается дисрегуляция никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и их взаимодействия с ацетилхолином. Эта дисфункция может играть роль в развитии неврологических нарушений, характерных для РАС [23]. Повышение уровня ацетилхолина оказывает благоприятное воздействие на социальные дефициты при аутизме. В экспериментах на мышинной модели BTBR продемонстрировано, что лечение донепезилом – ингибитором ацетилхолинэстеразы – приводит к заметному улучшению социальных навыков, когнитивной гибкости и уменьшению стереотипного поведения [24, 25].

Ацетилхолин тесно взаимодействует с дофаминовой системой. Эти взаимодействия критически важны для социального поведения и могут объяснять эффективность холинергической терапии при аутизме и когнитивных нарушениях при деменции [26].

Исследования последних лет выявляют множественные генетические пересечения, связанные с нейровоспалительными механизмами, между РАС и БА. Эти генетические пересечения охватывают рецепторы микроглии, цитокиновые сети, систему комплемента и внутриклеточные сигнальные пути [1, 27]. Известно, что самым сильным генетическим фактором риска развития болезни Альцгеймера является ген *APOE4* [28]. Он обнаруживает также значительные связи с аутизмом. У взрослых с аутизмом отмечается повышенная частота носительства аллеля *APOE4*, что коррелирует с повышенным риском развития деменции в 2,5 раза по сравнению с нейротипичными взрослыми того же возраста [29]. Исследования показывают, что носители *APOE4* среди взрослых с аутизмом демонстрируют ухудшенные показатели кратковременной памяти и вербального обучения, особенно выраженные у мужчин. У аутичных мужчин с *APOE4* наблюдаются значительно худшие ре-

зультаты вербального обучения по сравнению с носителями этого аллеля [30].

Таким образом, нейровоспаление представляет собой общий патофизиологический механизм аутизма и болезни Альцгеймера, реализующийся через активацию микроглии, дисбаланс цитокинов, нарушение ГЭБ и системные воспалительные процессы. Понимание этих механизмов открывает перспективы для разработки противовоспалительных терапевтических стратегий для обеих групп пациентов.

Нейродегенерация и окислительный стресс

Вопрос о нейродегенерации при расстройствах аутистического спектра является сложным и неоднозначным в современной нейронауке. Хотя аутизм традиционно рассматривается как нарушение развития нервной системы, накапливающиеся данные указывают также на наличие нейродегенерации [31].

Исследования показывают значительную потерю нейронов в различных структурах мозга при аутизме, уменьшение объема белого вещества, потерю клеток Пуркинье в мозжечке. Особенно это выражено в случаях регрессивного аутизма, когда дети теряют ранее приобретенные навыки и наблюдается прогрессивное ухудшение когнитивных функций. Эта форма РАС наблюдается у 30-40% детей с расстройствами аутистического спектра [32, 33].

Нейродегенеративные процессы при аутизме тесно связаны с активацией микроглии и нейровоспалением [20, 32, 34].

Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют, что механизмы развития и поддержания нейродегенерации, связанной с нейровоспалением, включают повышенную секрецию провоспалительных цитокинов [35], активацию компонентов комплемента C3-C3aR, нарушение метаболизма глюкозы в микроглии, переключение с окислительного фосфорилирования на гликолиз [36].

Свидетельством наличия нейродегенерации у пациентов с аутизмом являются повышенные уровни специфических биомаркеров нейродегенерации, таких как: нейрофиламент легкой цепи (NFL), являющийся маркером аксонального повреждения и индикатором повреждения нейронов; тау-белок; глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), являющийся маркером повреждения астроцитов, повышение которого у пациентов с аутизмом коррелирует с тяжестью симптомов; а также маркеры окислительного стресса, например, повышение уровня 8-оксогуанозина, являющегося маркером окислительного повреждения ДНК [32, 37, 38, 39]. Наблюдается также повышение активности каспазы-3 – маркера апоп-

тоза, нарушение митохондриальной функции и снижение антиоксидантной защиты [40, 41].

Нейродегенерация при аутизме затрагивает синаптическую пластичность. Активированная микроглия проявляет чрезмерную фагоцитарную активность, что приводит к избыточному удалению синапсов в критические периоды развития и снижению синаптической пластичности [34, 42].

Анализ геномных локусов выявил значительное количество полиморфизмов, связанных с синаптической передачей, ассоциированных как с аутизмом, так и с болезнью Альцгеймера. Это также указывает на существование общих молекулярных механизмов дисфункции синапсов [43, 44].

В некоторых экспериментальных моделях аутизма наблюдается демиелинизация: потеря миелина в центральном тракте червя мозга, снижение уровня основного белка миелина, нарушение функции олигодендроцитов [45]. Исследования диффузионно-тензорной визуализации (DTI) выявляют снижение фракционной анизотропии (FA) и нарушения структурной связности в различных трактах белого вещества. У взрослых с аутизмом наблюдается значительное снижение FA в передней таламической области и правой поясной извилине [46, 47].

Современные исследования показывают ускоренные процессы старения у взрослых с аутизмом. Обнаружено ускоренное снижение долговременной зрительной памяти по сравнению с нормотипичными взрослыми. Исследования выявляют большую потерю объема гиппокампа и более высокую вероятность клинически значимого снижения кратковременной памяти у лиц среднего возраста с аутизмом [48, 49].

Ключевым механизмом нейродегенерации при деменциях и болезни Альцгеймера является синаптическая дисфункция и гибель нейронов, которую связывают с накоплением амилоидных бляшек и тау-танглов вследствие неправильной укладки и агрегации белков. В молекулярные механизмы, определяющие накопление амилоид- β и нейрофибриллярных танглов, вовлечены повышенные уровни свободных радикалов кислорода, образующиеся при активации микроглии и способствующие повреждению клеточных структур, что приводит к окислению белков, липидов, ДНК или РНК [50].

Таким образом, оба расстройства можно рассматривать как синаптопатии – заболевания, связанные с дисфункцией синапсов. При аутизме наблюдаются нарушения синаптического развития и созревания, в то время как при болезни Альцгеймера происходит прогрессивная потеря синапсов. Несмотря на различную динамику и триггерные факторы, развитие синаптопатий при этих пато-

логических состояниях определяется нейродегенерацией, в значительной мере связанной с нейровоспалением и оксидативным стрессом, а также пересекающимися генетическими вариантами.

Так, протеомные исследования мышиных моделей аутизма и болезни Альцгеймера выявили общие нарушения во внутриклеточном сигнальном пути mTOR. Этот путь критически важен для контроля белкового синтеза, клеточного роста и аутофагии и имеет множество механизмов регуляции: гуморальный, энергетический статусом, цитокины и др. Показано, что нарушения mTOR-сигналинга связаны с аномальным синаптическим развитием при аутизме и нейродегенерацией при болезни Альцгеймера. Исследования показали, что как при аутизме, так и при болезни Альцгеймера наблюдаются общие нарушения в посттрансляционных модификациях белков, особенно S-нитрозилировании. Эти изменения затрагивают ключевые синаптические белки и могут способствовать синаптической дисфункции в обоих расстройствах [51].

В настоящее время в исследованиях проблемы взаимосвязи нейродегенерации при РАС и БА остается много нерешенных вопросов. Одним из наиболее интригующих аспектов этой взаимосвязи является противоположная обработка амилоидного предшественника белка (APP). При аутизме наблюдается повышение уровня растворимого APP-альфа ($sAPP\alpha$) – нейротрофической формы, которая способствует росту мозга и синаптогенезу. Напротив, при болезни Альцгеймера происходит усиление амилоидогенной обработки APP с образованием токсических пептидов А β . В плазме детей с аутизмом обнаружены высокие уровни $sAPP\alpha$ и низкие уровни пептидов А β 40 и А β 42. Это противоположно паттерну, наблюдаемому при болезни Альцгеймера, где накопление А β является центральной патологической особенностью [52, 53, 54]. Несмотря на низкие уровни циркулирующих пептидов А β , в мозговой ткани детей с аутизмом наблюдается интранейрональное накопление N-укороченных пептидов А β . Эта внутриклеточная аккумуляция коррелирует с повышенными уровнями продуктов липидной пероксидации и может запускать каскад патологических изменений, аналогичный тем, что наблюдаются при болезни Альцгеймера [55].

Дальнейшие исследования общих и различных механизмов нейродегенерации при аутизме и деменциях имеют важные клинические импликации. Эти исследования могут способствовать разработке новых терапевтических подходов, раннему выявлению рисков и персонализированным стратегиям вмешательства для обе-

их групп расстройств. Необходимы также дальнейшие продольные исследования для лучшего понимания траекторий старения мозга при аутизме и их связи с процессами, наблюдаемыми при нейродегенеративных заболеваниях.

Митохондриальная дисфункция и энергетическая недостаточность

Митохондриальная дисфункция является еще одним важнейшим биологическим механизмом, связывающим РАС и нейродегенеративные заболевания.

Метаанализ литературы, проведенный Dhillon и соавт. [56] показал, что митохондриальная дисфункция встречается у значительной части детей с РАС. Около 20% детей с аутизмом имеют повышенные уровни лактата в крови, что может указывать на нарушение митохондриального энергетического метаболизма. Комплексная оценка выявила, что дети с РАС в 5 раз чаще имеют митохондриальное заболевание (первичная митохондриальная дисфункция, обусловленная генетическими факторами) по сравнению с общей популяцией [57]. Особенно важной находкой является то, что примерно у половины группы детей с РАС и митохондриальной дисфункцией наблюдается регрессивная форма аутизма, что значительно превышает показатели в общей популяции аутизма. Это указывает на критическую роль энергетического дефицита в периоды интенсивного развития мозга [58, 59].

Митохондриальная дисфункция при аутизме и БА тесно связана с нейровоспалением и оксидативным стрессом, создавая патологический цикл, в котором воспаление усугубляет митохондриальные нарушения, а энергетический дефицит поддерживает воспалительную активность [60, 61].

Повышение уровня лактата является одним из наиболее константных биохимических маркеров митохондриальной дисфункции при аутизме. Магнитно-резонансная спектроскопия выявила значительно повышенные уровни церебрального лактата у взрослых с РАС по сравнению с контрольной группой [62]. Исследования крови показали не только повышение лактата, но и критически важное увеличение соотношения лактат/пируват у детей с РАС. Это соотношение является чувствительным индикатором нарушения окислительного фосфорилирования. У детей с аутизмом также выявлены повышенные уровни аммиака, аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и креатинкиназы, что дополнительно подтверждает митохондриальную патологию [63, 64].

У взрослых с РАС обнаружены также значительные изменения в профиле ацилкарнитинов, что указы-

вает на нарушение β -окисления жирных кислот в митохондриях. Эти изменения коррелируют с выраженностью аутистических симптомов, подчеркивая связь между энергетическим метаболизмом и клиническими проявлениями [65].

Современные метаболомные исследования выявили комплексные нарушения клеточной биоэнергетики при аутизме. Идентифицированы 30 кластеров биомаркеров, основанных на метаболических профилях участников, при этом изменения, связанные с нарушением регуляции митохондриальной биоэнергетики, были общими метаболическими фенотипами в когорте участников. Тяжесть аутизма и когнитивные нарушения были ассоциированы с повышенным лактатом и множественными соотношениями, содержащими лактат. Масштабные метаболические модели РАС подтвердили повышение маркеров окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и воспаления [66].

Исследования постмортальных образцов мозга пациентов с РАС выявили значительные нарушения в работе митохондриальной дыхательной цепи. В височной коре постмортального мозга пациентов с аутизмом обнаружена сниженная активность комплексов I и IV электронно-транспортной цепи (ЭТЦ). Показано также, что активность НАДН-оксидазы (комплекс I) была достоверно снижена у детей с аутизмом по сравнению с контрольной группой [67, 68].

Молекулярно-генетические исследования в популяции Тамил Наду, Индия, выявили дисфункцию комплекса I электронно-транспортной цепи, сниженную активность пируватдегидрогеназы и мутации в генах ND1 и ND4 у субъектов с РАС. Эти нарушения приводят к критическому снижению синтеза АТФ и накоплению продуктов неполного окисления [69].

Транскриптомный анализ показал координированное снижение экспрессии 84 генов цепи переноса электронов в мозге при аутизме, что указывает на системное нарушение митохондриального биогенеза. Особенно выражено снижение экспрессии генов, кодирующих белки всех комплексов дыхательной цепи, что приводит к общему ухудшению окислительного фосфорилирования [70]. Исследования на лимфобластных клеточных линиях детей с аутизмом показали, что окислительный стресс индуцирует митохондриальную дисфункцию у значительной части пациентов. При воздействии АФК наблюдалось выраженное увеличение протонной утечки в митохондриях, что снижает эффективность синтеза АТФ [71]. Особое значение имеют нарушения митохондрий, расположенных в синапсах. Дисфункция синаптических митохондрий при РАС может вносить существенный вклад в на-

рушения синаптической пластичности и коммуникации, характерные для аутизма [72].

Митохондриальная дисфункция при аутизме часто сопровождается специфическими клиническими признаками, включая регресс развития, особенно если он провоцируется воспалительными событиями; гастроинтестинальными симптомами, судорогой, моторными задержками и повышенной утомляемостью [73].

Генетические исследования выявили множественные нарушения, связанные с митохондриальной дисфункцией при РАС. Обнаружены мутации в митохондриальной ДНК, включая делеции в области цитохрома b. Увеличение копийности мтДНК также характерно для детей с аутизмом, что может отражать компенсаторную реакцию на функциональные нарушения. Особое значение имеют мутации в генах, кодирующих белки слияния митохондрий, которые нарушают митохондриальную динамику и приводят к накоплению поврежденных органелл. Дисрегуляция процессов митофагии также способствует накоплению дисфункциональных митохондрий [74].

При болезни Альцгеймера митохондриальная дисфункция представляет собой как раннее проявление заболевания, так и важный механизм прогрессирования нейродегенерации [75, 76]. Как и при РАС, митохондриальная дисфункция при БА может быть не только следствием патологических процессов, но и может определяться генетическими факторами. При этом роль в патогенезе и прогрессировании БА играют не только наследственные полиморфизмы митохондриальной и ядерной ДНК, но также соматические мутации и эпигенетические модификации. Гетероплазмия – присутствие различных типов мтДНК в одной клетке – является ключевым фактором митохондриальной патологии как при РАС, так и при болезни Альцгеймера. Современные методы секвенирования выявляют микрогетероплазмии – мутации с низкой частотой аллелей, которые ассоциированы с повышенным риском деменции [77]. Интересно, что митохондриальные гаплогруппы – наследуемые по материнской линии варианты мтДНК – модифицируют риск развития болезни Альцгеймера. Исследования выявили как протективные, так и predisposing гаплогруппы [78].

Материнская семейная история болезни Альцгеймера ассоциирована с повышенным риском развития заболевания по сравнению с отцовской. Это согласуется с исключительно материнским наследованием мтДНК и подтверждает значимость митохондриального генома в патогенезе заболевания [78]. При БА выявлены множественные маркеры, отражающие различные аспекты митохондриального повреждения – от нарушений энергетического

метаболизма до дефектов митофагии и окислительного стресса [79, 80].

Показано, что амилоид-бета (A β) пептиды непосредственно взаимодействуют с митохондриями, вызывая множественные нарушения их функций. A β накапливается в митохондриальном матриксе через систему импорта TOM (translocase of outer membrane), где связывается с белком ABAD (amyloid-binding alcohol dehydrogenase). Это взаимодействие приводит к нарушению активности дыхательных комплексов, увеличению проницаемости митохондриальных мембран, индукции апоптоза через митохондриальный путь и нарушению кальциевого гомеостаза. Патология тау-белка также существенно нарушает аксональный транспорт митохондрий. Гиперфосфорилированный тау препятствует движению митохондрий по микротрубочкам, что приводит к энергетическому дефициту в синапсах и дистальных отделах аксонов. При БА показано также нарушение митофагии – селективной аутофагии поврежденных митохондрий, что приводит к накоплению дисфункциональных митохондрий и усугублению патологических процессов [81].

Таким образом, митохондриальная дисфункция представляет собой важнейший объединяющий патофизиологический механизм РАС и болезни Альцгеймера, проявляющийся через нарушения дыхательной цепи, окислительный стресс, дисбаланс кальция и энергетическую недостаточность. Понимание этих общих механизмов открывает перспективы для разработки митохондриально-направленных терапевтических стратегий для обеих групп пациентов.

Гормональная дисфункция

Роль гормонов в регуляции функционирования организма как на системном, так и на клеточном и биохимическом уровне делает их звеном, объединяющим основные патобиохимические механизмы РАС и БА – нейровоспаление, нейрорхимический и метаболический дисбаланс.

Анализ литературы позволил выделить общие гормональные «точки соприкосновения» при этих расстройствах: дисфункцию мелатонина, окситоцина и вазопрессина, гормонов стресса и кортизола, а также половых гормонов.

Во многих исследованиях сообщается о снижении секреции мелатонина – гормона, регулирующего циркадные ритмы, а также о снижении экскреции его основного метаболита – 6-сульфатоксимелатонина (6-СМ) у пациентов с РАС. В соответствии с этим, нарушения ритма сна – бодрствования наблюдаются у 40-86% детей с аутизмом. Кроме того, было обнаружено, что экскреция 6-СМ

отрицательно коррелирует с тяжестью нарушений социальной коммуникации. Показано также, что однонуклеотидные полиморфизмы в основных генах циркадных часов были связаны с РАС, что предполагает генетический вклад в измененные циркадные ритмы [82].

У пациентов с БА также наблюдаются нарушения сна, включая сокращение его продолжительности и фрагментацию, а также смещение циркадных ритмов. Клинические исследования показали, что концентрация мелатонина в спинномозговой жидкости пациентов с БА в несколько раз ниже, чем у сопоставимых по возрасту здоровых людей. Более низкий уровень мелатонина в спинномозговой жидкости у пациентов с БА коррелирует с большей тяжестью заболевания [83].

Помимо хорошо известной роли мелатонина в процессе сна, он также является мощным антиоксидантом. Мелатонин участвует во множестве процессов, включая поддержание гомеостаза митохондрий, геномную регуляцию и модуляцию воспалительных цитокинов [84, 85]. На экспериментальных моделях БА показан также антиамилоидный потенциал мелатонина и его нейропротекторные механизмы против токсического воздействия β -амилоида [83]. Все это определяет тесную связь дисфункции мелатонина с патофизиологическими механизмами, вовлеченными в развитие РАС и БА.

Окситоцин, пептидный гормон, синтезирующийся в гипоталамусе, высвобождается в различных областях мозга и действует как нейромедиатор. Рецепторы окситоцина присутствуют во многих областях мозга, включая гипоталамус, миндалевидное тело и прилежащее ядро, участвующие в патофизиологии нарушений развития и нейродегенеративных заболеваний. Исследования на животных показали, что окситоцин играет важную роль в формировании социальных и поведенческих связей, а также в привязанности матери к ребёнку. Кроме того, окситоцин защищает нейроны плода от повреждения во время родов и влияет на различные модели поведения, что позволяет предположить его возможную нейропротекторную функцию [86].

Снижение уровня окситоцина и мутации в системе окситоцина были зарегистрированы у пациентов с аутизмом, в то время как экзогенно вводимый окситоцин, как было показано, облегчает дефицит социального взаимодействия как у пациентов, так и у животных в модельных экспериментах [87].

Кроме функции регулятора социального поведения, окситоцин также участвует в аффективном ответе, когнитивных реакциях, а также в контроле реактивности организма на стресс, что в целом способствует усилению аффилиативного поведения человека [88].

Как при РАС, так и при БА наблюдается дисрегуляция ГТА оси, приводящая к хроническому воспалению и оксидативному стрессу. Повышенные уровни кортизола способствуют нейровоспалению и могут усугублять патологические процессы в обоих состояниях.

Для детей с РАС характерна повышенная реактивность кортизола на стрессовые воздействия по сравнению с типично развивающимися сверстниками. Особенно выражена дисфункция в виде увеличенной амплитуды кортизолового ответа и продолжительного периода восстановления после стрессового воздействия [89].

Метаанализ 12 исследований, проведенный Gao и соавт. [90], показал значительно повышенные уровни периферического кортизола у пациентов с РАС по сравнению с контрольной группой. Исследования также выявили нарушения циркадного ритма кортизола, особенно у детей с низкофункциональным аутизмом, которые демонстрируют значительно более высокие уровни кортизола в ночное время [90, 91].

Исследования свидетельствуют, что повышенные уровни кортизола связаны также с повышенным риском развития БА. Проспективное лонгитюдное исследование Ouanes S. and Popp J. продемонстрировало, что долгосрочные показатели кортизола предсказывают риск развития БА [92]. Хронически повышенные уровни кортизола способствуют нейродегенерации через множественные механизмы. Глюкокортикоиды увеличивают производство β -амилоида и способствуют фосфорилированию тау-белка [92, 93].

Исследование с участием 305 когнитивно здоровых людей показало, что повышенные уровни кортизола в среднем возрасте коррелируют с увеличенным отложением амилоида через 15 лет, особенно у женщин в постменопаузе. Эффект был наиболее выражен в задней поясной извилине, предклинье и фронтально-латеральных областях [94].

Опубликованные исследования представляют противоречивые данные об уровнях половых гормонов при РАС. Большое количество исследований свидетельствует о повышении уровней половых стероидов при РАС. С повышенным риском РАС связывают пренатальное воздействие повышенных уровней эстрогена и тестостерона, предположительно оказывающих влияние на маскулинизацию мозга и синаптогенез [95, 96, 97]. Комплексный анализ стероидных гормональных метаболитов методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией показал также увеличение большинства стероидных гормонов у девочек с аутизмом, особенно из класса андрогенов, включая тестостерон и андростендион [98].

Исследования амниотической жидкости выявляют связь между повышенными уровнями пренатального тестостерона и развитием аутистических черт. У мальчиков, позднее получивших диагноз РАС, обнаружены повышенные уровни прогестерона, 17 α -гидроксипрогестерона, андростендиона, тестостерона и кортизола в амниотической жидкости. Исследование также показало повышенные уровни эстрогенов (эстрадиола, эстриола и эстрона) наряду с повышенным прогестероном во втором триместре в амниотической жидкости у мальчиков с РАС. Примечательно, что повышенный эстрадиол рассматривается авторами в качестве наиболее значимого предиктора последующего развития РАС [99, 100].

Вместе с тем часть исследований демонстрирует снижение уровня половых стероидов, особенно у мальчиков с синдромальными и регрессивными формами РАС. Так, было показано, что более низкие уровни ДГЭА и тестостерона коррелируют с более высокой тяжестью аутистических черт у мальчиков. Это противоположно результатам, наблюдаемым в популяции с классическим аутизмом, где более высокие уровни этих гормонов связаны с повышенной тяжестью аутистических черт [96, 101, 102].

В целом, опубликованные данные позволяют предположить, что пациенты с некоторыми синдромальными формами и регрессивным аутизмом могут характеризоваться специфическим паттерном снижения половых гормонов, особенно ДГЭА и его производных. Понимание роли снижения половых гормонов при этих формах РАС открывает новые терапевтические возможности. Снижение уровня андрогенов при регрессивном аутизме связывается исследователями с дисфункцией ГГА оси с нарушением нормального созревания стероидогенной активности. Исследования показывают, что дети с регрессивной формой имеют отсутствующий или ослабленный кортизоловый пробуждающий ответ в отличие от детей без регрессии. Небольшие пилотные исследования показали, что применение тестостеронового геля улучшало навыки социальной коммуникации у мальчиков с аутизмом. Однако необходимы дополнительные исследования для определения безопасности и эффективности гормональной терапии. Необходимы также дальнейшие лонгитюдные исследования для выяснения причинно-следственных связей между гормональными изменениями и регрессией развития [103, 104].

Генетическими исследованиями выявлена связь между полиморфизмом гена рецептора андрогена (SRD5A2) и аутизмом у детей в Словакии. Обнаружено также нарушение регуляции гена RORA при аутизме и его влияние на фермент ароматазу – ключевой регулятор биосинтеза половых гормонов [105].

У пациентов с БА выявляются значимые снижения уровня половых гормонов. Снижение концентрации эстрогена и прогестерона ассоциировано с повышением риска деменции, ускорением нейродегенерации, ослаблением синаптической пластичности и нейровоспалением; сниженный уровень прогестерона у мужчин с БА связан с прогрессией когнитивных симптомов. Падение уровня эстрогена в менопаузе считается одной из причин, по которой женщины после 65 лет имеют более высокий риск развития БА, чем мужчины того же возраста [106].

Клинические исследования документируют связь между дисфункцией щитовидной железы и когнитивным развитием у детей с РАС. Установлены причинно-следственные связи между гипотиреозом и/или дисбалансом кортизола и негативным поведением, а также нарушениями психического и когнитивного развития у детей с аутизмом [107].

Систематические обзоры выявляют сложную связь между дисфункцией щитовидной железы и деменцией. Гипотиреоз связан с повышенным риском развития деменции у людей старше 65 лет, при этом риск увеличивается на 80% по сравнению с людьми без проблем со щитовидной железой [108, 109].

Таким образом, исследования демонстрируют сложную взаимосвязь между гормональной дисфункцией и психическими расстройствами. При аутизме преобладают гиперандрогения и дисрегуляция ГГА – оси, проявляющиеся с раннего развития. При болезни Альцгеймера ключевую роль играют хронически повышенные уровни кортизола и дисфункция щитовидной железы, способствующие нейродегенеративным процессам. Понимание этих механизмов открывает перспективы для разработки целенаправленных терапевтических подходов, основанных на коррекции гормонального дисбаланса.

Ключевым различием в гормональной дисфункции при РАС и БА является временной фактор: при РАС гормоны играют ключевую организующую роль во время пренатального и раннего постнатального развития, и их дисбаланс может направлять развитие мозга по «аутичному» пути, а при БА гормоны играют роль модуляторов уже во взрослом возрасте. Их дисбаланс не вызывает болезнь напрямую, но значительно влияет на уязвимость мозга к патологическим процессам (амилоидоз, таупатология) и скорость нейродегенерации.

Заключение

В целом, приведенные в обзоре данные исследований свидетельствуют о том, что БА и РАС связывает ряд сходных патофизиологических процессов. Причем эти процессы не просто сосуществуют, а образуют единую пато-

логическую сеть: нейровоспаление подпитывает окислительный стресс, который усугубляет митохондриальную дисфункцию, что ведет к энергетическому кризису и нейродегенерации, а гормональный дисбаланс выступает как фоновый фактор, влияющий на восприимчивость нейронов к воспалению и окислительному стрессу, ускоряя их повреждение. Общность выявленных механизмов указывает на то, что РАС и БА, вероятно, являются разными клиническими проявлениями сходных нарушений на системном уровне организма. Важно, что эта общность не означает *идентичности* состояний, но указывает на существование ограниченного набора фундаментальных путей, нарушение которых может приводить к разным клиническим исходам в зависимости от времени воздействия и контекста. При этом генетическая предрасположенность, иммунометаболический и гормональный статус организма, определяющие устойчивость или уязвимость организма

к различным неблагоприятным факторам, служат детерминантами траектории синаптической дезинтеграции как в период развития организма, так и в зрелом возрасте. Разные степени сформированности механизмов и систем, способных компенсировать патологические воздействия, также определяют особенности течения деструктивного процесса и формирования синаптической дисфункции – причем не только в зависимости от возрастного периода развития организма, но также и в межличностной вариации. Воздействие на фундаментальные механизмы, приводящие к нарушению гомеостаза синаптической пластичности – общей конечной точки патологии для аутизма и деменции, – может служить модификатором течения болезни. Современные исследования этих процессов помогают разрабатывать общие или схожие подходы к лечению данных нозологических форм, несмотря на отличия в клинических проявлениях и возрасте дебюта.

Литература / References

- Nadeem M.S., Hosawi S., Alshehri S. et al. Symptomatic, Genetic, and Mechanistic Overlaps between Autism and Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2021; 11(11): 1635. <https://doi.org/10.3390/biom11111635>
- Ustinova N., Namazova-Baranova L., Basova A. et al. The Prevalence of Autism Spectrum Disorders in the Russian Federation: A Retrospective Study. *Consort. Psychiatr.* 2022; 3(4): 28–37. <https://doi.org/10.17816/CP211>
- Lei P., Ayton S., Bush A.I. The essential elements of Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100105. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008207>
- Nadeem M.S., Murtaza B.N., Al-Ghamdi M.A. et al. Autism – A Comprehensive Array of Prominent Signs and Symptoms. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27(11): 1418–33. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210120095829>
- Liao X., Liu Y., Fu X., Li Y. Postmortem Studies of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review. *Mol. Neurobiol.* 2020; 57(8): 3424–38. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01976-5>
- Usui N., Kobayashi H., Shimada S. Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(6): 5487. <https://doi.org/10.3390/ijms24065487>
- Masini E., Loi E., Vega-Benedetti A.F. et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(21): 8290. <https://doi.org/10.3390/ijms21218290>
- Savino R., Carotenuto M., Polito A.N. et al. Analyzing the Potential Biological Determinants of Autism Spectrum Disorder: From Neuroinflammation to the Kynurenine Pathway. *Brain Sci.* 2020; 10(9): 631. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090631>
- Han V.X., Patel S., Jones H.F., Dale R.C. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat. Rev. Neurol.* 2021; 17(9): 564–79. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00530-8>
- Szabó D., Otrókoci L., Sperlág B. The role of maternal infections in neurodevelopmental psychiatric disorders: focus on the P2X7/NLRP3/IL-1 β signalling pathway. *J. Neuroinflammation*. 2025; 22(1): 192. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03509-0>
- Aytulun A., Ünal D. Neuroinflammation and autism: what have we learned so far? *International Journal of Developmental Disabilities*. 2025; 72(4): 671–91. <https://doi.org/10.1080/20473869.2024.2366722>
- Onyango I.G., Jauregui G.V., Čarná M. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2021; 9(5): 524. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050524>
- Milner M.T., Maddugoda M., Götz J. et al. The NLRP3 inflammasome triggers sterile neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2021; 68: 116–24. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.011>
- Białoń M.N., Górka D., Górka M.M. The brain-gut axis: communication mechanisms and the role of the microbiome as a neuroprotective factor in the development of neurodegenerative diseases: A literature overview. *AIMS Neurosci.* 2024; 11(3): 289–311. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2024019>
- Nandwana V., Nandwana N.K., Das Y. et al. The Role of Microbiome in Brain Development and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2022; 27(11): 3402. <https://doi.org/10.3390/molecules27113402>
- Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10(12): 826–37. <https://doi.org/10.1038/nri2873>
- Saleki K., Alijanizadeh P., Javanmeh N., Rezaei N. The role of Toll-like receptors in neuropsychiatric disorders: Immunopathology, treatment, and management. *Med. Res. Rev.* 2024; 44(3): 1267–1325. <https://doi.org/10.1002/med.22012>
- Gratuzze M., Leyns C.E.G., Holtzman D.M. New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2018; 13(1): 66. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0298-9>

19. Fitzgerald K.A., Kagan J.C. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*. 2020; 180(6): 1044–66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
20. Xiong Y., Chen J., Li Y. Microglia and astrocytes underlie neuroinflammation and synaptic susceptibility in autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.* 2023; 17: 1125428. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1125428>
21. Moss D.E., Perez R.G. The phospho-tau cascade, basal forebrain neurodegeneration, and dementia in Alzheimer's disease: Anti-neurodegenerative benefits of acetylcholinesterase inhibitors. *J. Alzheimers. Dis.* 2024; 102(3): 617–26. <https://doi.org/10.1177/13872877241289602>
22. Hampel H., Mesulam M.M., Cuello A.C. et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; 141(7): 1917–33. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
23. Vallés A.S., Barrantes F.J. Dysregulation of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor-Cholesterol Crosstalk in Autism Spectrum Disorder. *Front. Mol. Neurosci.* 2021; 14: 744597. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.744597>
24. Karvat G., Kimchi T. Acetylcholine elevation relieves cognitive rigidity and social deficiency in a mouse model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39(4): 831–40. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.274>
25. Srivastava R.K., Agarwal M., Pundhir A. Role of donepezil in autism: its conduciveness in psychopharmacotherapy. *Case Rep. Psychiatry*. 2011; 2011(1): 563204. <https://doi.org/10.1155/2011/563204>
26. Myslivecek J. Two Players in the Field: Hierarchical Model of Interaction between the Dopamine and Acetylcholine Signaling Systems in the Striatum. *Biomedicines*. 2021; 9(1): 25. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010025>
27. Fernandes B., Enduru N., Fernandes B. et al. Genetic overlap between Alzheimer's disease and immune-mediated diseases: An atlas of shared genetic determinants and biological convergence. Preprint. (Version 1). *Res. Sq.* 2023; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3346282/v1>
28. Lee E.G., Tulloch J., Chen S. et al. Redefining transcriptional regulation of the APOE gene and its association with Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2020; 15(1): e0227667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227667>
29. Hu Z., Yang Y., Zhao Y. et al. APOE hypermethylation is associated with autism spectrum disorder in a Chinese population. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(6): 4749–54. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6069>
30. Hand B.N., Angell A.M., Harris L., Carpenter L.A. Prevalence of physical and mental health conditions in Medicare-enrolled, autistic older adults. *Autism*. 2020; 24(3): 755–64. <https://doi.org/10.1177/1362361319890793>
31. Hickman R.A., O'Shea S.A., Mehler M.F., Chung W.K. Neurogenetic disorders across the lifespan: from aberrant development to degeneration. *Nat. Rev. Neurol.* 2022; 18(2): 117–24. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00595-5>
32. Kern J.K., Geier D.A., Sykes L.K., Geier M.R. Evidence of neurodegeneration in autism spectrum disorder. *Transl. Neurodegener.* 2013; 2(1): 17. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-17>
33. Ewing G.E. What is regressive autism and why does it occur? Is it the consequence of multi-systemic dysfunction affecting the elimination of heavy metals and the ability to regulate neural temperature? *N. Am. J. Med. Sci.* 2009; 1(2): 28–47. PMID: PMC3364648
34. Baser S., Kesli R., Ates M.B. Evaluation of Microglia Activation Neuroinflammation and Neuronal Loss Presence in Experimentally Generated Rat Autism Model with Propionic Acid. *J. Psychol. Behav. Ther.* 2023; 1(1): 7–20. <https://doi.org/10.54289/JPBT2300102>
35. Ilic N., Sarajlija A. Neuroglial Dysregulation in Autism Spectrum Disorder: Pathogenetic Insights, Genetic Threads, and Therapeutic Horizons. *Neuroglia*. 2025; 6(1): 11. <https://doi.org/10.3390/neuroglia6010011>
36. Qin Q., Fan L., Zeng X. et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles alleviate autism by regulating microglial glucose metabolism reprogramming and neuroinflammation through PD-1/PD-L1 interaction. *J. Nanobiotechnology*. 2025; 23(1): 201. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03250-z>
37. Öz F., Kaya İ., Tanır Y. et al. Comparison of Serum Neurofilament Light Chain and Tau Protein Levels in Cases with Autism Spectrum Disorder and Their Healthy Siblings and Healthy Controls. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2024; 22(3): 502–11. <https://doi.org/10.9758/cpn.23.1153>
38. Simone M., De Giacomo A., Palumbi R. et al. Serum Neurofilament Light Chain and Glial Fibrillary Acidic Protein as Potential Diagnostic Biomarkers in Autism Spectrum Disorders: A Preliminary Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(3): 3057. <https://doi.org/10.3390/ijms24033057>
39. Grigg I., Ivashko-Pachima Y., Hait T.A. et al. Tauopathy in the young autistic brain: novel biomarker and therapeutic target. *Transl. Psychiatry*. 2020; 10(1): 228. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00904-4>
40. Ayaydin H., Kirmit A., Çelik H. et al. High Serum Levels of Serum 100 Beta Protein, Neuron-specific Enolase, Tau, Active Caspase-3, M30 and M65 in Children with Autism Spectrum Disorders. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2020; 18(2): 270–78. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.270>
41. Tsilioni I., Theoharides T.C. Extracellular vesicles are increased in the serum of children with autism spectrum disorder, contain mitochondrial DNA, and stimulate human microglia to secrete IL-1β. *J. Neuroinflammation*. 2018; 15(1): 239. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1275-5>
42. Lin Y.C., Frei J.A., Kilander M.B. et al. A Subset of Autism-Associated Genes Regulate the Structural Stability of Neurons. *Front. Cell Neurosci.* 2016; 10: 263. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00263>
43. Rolland T., Cliquet F., Anney R.J. et al. Towards a gene-level map of resilience to genetic variants associated with autism. *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.21251621>
44. Lin G., Ji K., Li S. et al. The Genetics Analysis of Molecular Pathogenesis for Alzheimer's Disease. *Eur. Neurol.* 2020; 83(5): 458–67. <https://doi.org/10.1159/000509799>
45. Kútna V., O'Leary V.B., Hoschl C., Ovsepian S.V. Cerebellar demyelination and neurodegeneration associated with mTORC1 hyperactivity may contribute to the developmental onset of autism-like neurobehavioral phenotype in a rat model. *Autism Res.* 2022; 15(5): 791–805. <https://doi.org/10.1002/aur.2688>
46. Yoshikawa H., Kitamura S., Matsuoka K. et al. Adverse Childhood Experience Is Associated With Disrupted White Matter Integrity in Autism Spectrum Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Front. Psychiatry*. 2022; 12: 823260. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.823260>

47. Karahanoğlu F.I., Baran B., Nguyen Q.T.H. et al. Diffusion-weighted imaging evidence of altered white matter development from late childhood to early adulthood in Autism Spectrum Disorder. *Neuroimage: Clinical*. 2018; 19: 840–7. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.002>
48. Walsh M.J.M., Ofori E., Pagni B.A. et al. Preliminary findings of accelerated visual memory decline and baseline brain correlates in middle-age and older adults with autism: The case for hippocampal free-water. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 1029166. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1029166>
49. Pagni B.A., Walsh M.J.M., Ofori E. et al. Effects of age on the hippocampus and verbal memory in adults with autism spectrum disorder: Longitudinal versus cross-sectional findings. *Autism Res.* 2022; 15(10): 1810–23. <https://doi.org/10.1002/aur.2797>
50. Buccellato F.R., D'Anca M., Fenoglio C. et al. Role of Oxidative Damage in Alzheimer's Disease and Neurodegeneration: From Pathogenic Mechanisms to Biomarker Discovery. *Antioxidants*. 2021; 10: 1353. <https://doi.org/10.3390/antiox10091353>
51. Mencer S., Kartawy M., Lendenfeld F. et al. Proteomics of autism and Alzheimer's mouse models reveal common alterations in mTOR signaling pathway. *Transl. Psychiatry*. 2021; 11(1): 480. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01578-2>
52. Lahiri D.K., Maloney B., Wang R. et al. How autism and Alzheimer's disease are TrAPPed. *Mol. Psychiatry*. 2021; 26(1): 26–9. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00928-8>
53. Ratan Y., Rajput A., Maleysm S. et al. An Insight into Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2023; 11(5): 1398. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051398>
54. Westmark C.J., Sokol D.K., Maloney B., Lahiri D.K. Novel roles of amyloid-beta precursor protein metabolites in fragile X syndrome and autism. *Mol. Psychiatry*. 2016; 21(10): 1333–41. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.134>
55. Frackowiak J., Mazur-Kolecka B., Schanen N.C., et al. The link between intraneuronal N-truncated amyloid- β peptide and oxidatively modified lipids in idiopathic autism and dup(15q11.2-q13)/autism. *Acta Neuropathol. Commun.* 2013; 1(1): 61. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-61>
56. Dhillon S., Hellings J.A., Butler M.G. Genetics and mitochondrial abnormalities in autism spectrum disorders: a review. *Curr. Genomics*. 2011; 12(5): 322–32. <https://doi.org/10.2174/138920211796429745>
57. Gevezova M., Sarafian V., Anderson G., Maes M. Inflammation and Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *CNS Neurol. Disord. Drug. Targets*. 2020; 19(5): 320–33. <https://doi.org/10.2174/1871527319666200628015039>
58. Boterberg S., Vantroys E., De Paepe B. et al. Urine lactate concentration as a non-invasive screener for metabolic abnormalities: Findings in children with autism spectrum disorder and regression. *PLoS ONE*. 2022; 17(9): e0274310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274310>
59. Khaliulin I., Hamoudi W., Amal H. The multifaceted role of mitochondria in autism spectrum disorder. *Mol. Psychiatry*. 2025; 30(2): 629–50. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02725-z>
60. Jyonouchi H., Geng L., Rose S. et al. Variations in Mitochondrial Respiration Differ in IL-1 β /IL-10 Ratio Based Subgroups in Autism Spectrum Disorders. *Front. Psychiatry*. 2019; 10: 71. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00071>
61. Akhtar A., Rahaman S.K.B. The Interplay of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder: Behavioral Implications and Therapeutic Strategies. *Brain Sci*. 2025; 15(8): 853 <https://doi.org/10.3390/brainsci15080853>
62. Maier S., Nickel K., Lange T. et al. Increased cerebral lactate levels in adults with autism spectrum disorders compared to non-autistic controls: a magnetic resonance spectroscopy study. *Mol. Autism*. 2023; 14(1): 44. <https://doi.org/10.1186/s13229-023-00577-y>
63. Shahjadi S., Khan A.S., Ahmed M.U. Mitochondrial Dysfunction in Early Diagnosed Autism Spectrum Disorder Children. *Journal of Dhaka Medical College*. 2017; 26(1): 43–7. <https://doi.org/10.3329/jdmc.v26i1.34000>
64. Oh M., Kim S.A., Yoo H.J. Higher Lactate Level and Lactate-to-Pyruvate Ratio in Autism Spectrum Disorder. *Exp. Neurobiol.* 2020; 29(4): 314–22. <https://doi.org/10.5607/en20030>
65. Nickel K., Menke M., Endres D. et al. Altered markers of mitochondrial function in adults with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2023; 16(11): 2125–38. <https://doi.org/10.1002/aur.3029>
66. Smith A.M., Donley E.L.R., Ney D.M. et al. Metabolomic biomarkers in autism: identification of complex dysregulations of cellular bioenergetics. *Front. Psychiatry*. 2023; 14: 1249578. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1249578>
67. Giulivi C., Zhang Y.F., Omanska-Klusek A. et al. Mitochondrial dysfunction in autism. *JAMA*. 2010; 304(21): 2389–96. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1706>
68. Tang G., Gutierrez Rios P., Kuo S.H. et al. Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiol. Dis.* 2013; 54: 349–361. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.01.006>
69. Mahalaxmi I., Subramaniam M.D., Gopalakrishnan A.V., Vellingiri B. Dysfunction in Mitochondrial Electron Transport Chain Complex I, Pyruvate Dehydrogenase Activity, and Mutations in *ND1* and *ND4* Gene in Autism Spectrum Disorder Subjects from Tamil Nadu Population, India. *Mol. Neurobiol.* 2021; 58(10): 5303–11. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02492-w>
70. Anitha A., Nakamura K., Thanseem I. et al. Downregulation of the expression of mitochondrial electron transport complex genes in autism brains. *Brain Pathol.* 2013; 23(3): 294–302. <https://doi.org/10.1111/bpa.12002>
71. Rose S., Frye R.E., Slattery J. et al. Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autism lymphoblastoid cell lines in a well-matched case control cohort. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e85436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085436>
72. Rojas-Charry L., Nardi L., Methner A., Schmeisser M.J. Abnormalities of synaptic mitochondria in autism spectrum disorder and related neurodevelopmental disorders. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2021; 99(2): 161–78. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-02018-2>
73. Rose S., Niyazov D.M., Rossignol D.A. et al. Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Mol. Diagn. Ther.* 2018; 22(5): 571–93. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0352-x>
74. Al-Kafaji G., Jahrami H.A., Alwehaidah M.S. et al. Mitochondrial DNA copy number in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis.

- Front. Psychiatry.* 2023; 14: 1196035. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1196035>
75. Pszczółowska M., Walczak K., Miśków W. et al. Mitochondrial disorders leading to Alzheimer's disease-perspectives of diagnosis and treatment. *GeroScience.* 2024; 46(3): 2977–88. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01118-y>
 76. Reiss A.B., Gulkarov S., Jacob B. et al. Mitochondria in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Life (Basel).* 2024; 14(2): 196. <https://doi.org/10.3390/life14020196>
 77. Tian Q., Zweibaum D.A., Qian Y. et al. Mitochondrial DNA copy number associated dementia risk by somatic mutations and frailty. *GeroScience.* 2025; 47(1): 825–35. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01355-1>
 78. Wang Y., Brinton R.D. Triad of Risk for Late Onset Alzheimer's: Mitochondrial Haplotype, APOE Genotype and Chromosomal Sex. *Front. Aging Neurosci.* 2016; 8: 232. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00232>
 79. Di Lorenzo R., Zecca C., Chimienti G. et al. Reliable New Biomarkers of Mitochondrial Oxidative Stress and Neuroinflammation in Cerebrospinal Fluid and Plasma from Alzheimer's Disease Patients: A Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(16): 7792. <https://doi.org/10.3390/ijms26167792>
 80. Wang H., Dey K.K., Chen P.C. et al. Integrated analysis of ultra-deep proteomes in cortex, cerebrospinal fluid and serum reveals a mitochondrial signature in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.* 2020; 15(1): 43. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00384-6>
 81. Mishra P., Esfahani E.K., Fernyhough P., Albensi B.C. Estradiol Prevents Amyloid Beta-Induced Mitochondrial Dysfunction and Neurotoxicity in Alzheimer's Disease via AMPK-Dependent Suppression of NF- κ B Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26(13): 6203. <https://doi.org/10.3390/ijms26136203>
 82. Charrier A., Olliac B., Roubertoux P., Tordjman S. Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(5): 938. <https://doi.org/10.3390/ijms18050938>
 83. Zhang Z., Xue P., Bendlin B.B. et al. Melatonin: A potential nighttime guardian against Alzheimer's. *Mol. Psychiatry.* 2025; 30(1): 237–50. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02691-6>
 84. Minich D.M., Henning M., Darley C. et al. Is Melatonin the "Next Vitamin D"? A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements. *Nutrients.* 2022; 14(19): 3934. <https://doi.org/10.3390/nu14193934>
 85. Tan D.X., Xu B., Zhou X., Reiter R.J. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018; 23(2): 301. <https://doi.org/10.3390/molecules23020301>
 86. Ghazy A.A., Soliman O.A., Elbahnsi A.I. et al. Role of Oxytocin in Different Neuropsychiatric, Neurodegenerative, and Neurodevelopmental Disorders. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2022; 186: 95 – 134. https://doi.org/10.1007/112_2022_72
 87. Xing C., Yu X. Oxytocin and autism: Insights from clinical trials and animal models. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2025; 92: 103015. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2025.103015>
 88. Takahashi J., Yamada D., Nagano W., Saitoh A. The Role of Oxytocin in Alzheimer's Disease and Its Relationship with Social Interaction. *Cells.* 2023; 12(20): 2426. <https://doi.org/10.3390/cells12202426>
 89. Makris G., Agorastos A., Chrousos G.P., Pervanidou P. Stress System Activation in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder. *Front. Neurosci.* 2022; 15: 756628. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.756628>
 90. Gao J., Zou J., Yang L. et al. Alteration of peripheral cortisol and autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Front. Psychiatry.* 2022; 13: 928188. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.928188>
 91. de Jesus L.A.G., Piuvezam G., Pimenta I.D.S.F., de Melo E.B. Corticosteroids and the Pharmacological Management of Autism – An Integrative Review. *Sci. Pharm.* 2024; 92(4): 61. <https://doi.org/10.3390/scipharm92040061>
 92. Ouane S., Popp J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 43. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>
 93. Ennis G.E., An Y., Resnick S.M. et al. Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. *Neurology.* 2017; 88(4): 371–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003537>
 94. Salardini A., Himali J.J., Abdullah M.S. et al. Elevated serum cortisol associated with early-detected increase of brain amyloid deposition in Alzheimer's disease imaging biomarkers among menopausal women: The Framingham Heart Study. *Alzheimers Dement.* 2025; 21(4): e70179. <https://doi.org/10.1002/alz.70179>
 95. Baron-Cohen S., Auyeung B., Nørgaard-Pedersen B. et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Mol. Psychiatry.* 2015; 20(3): 369-376. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.48>
 96. Al-Zaid F.S., Alhader A.F.A., Al-Ayadi L.Y. A potential role for the adrenal gland in autism. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 17743. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97266-8>
 97. Majewska M., Hill M., Urbanowicz E. et al. Marked elevation of adrenal steroids, especially androgens, in saliva of prepubertal autistic children. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* 2014; 23(6): 485–98. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0472-0>
 98. Gasser B.A., Kurz J., Dick B., Mohaupt M.G. Are Steroid Hormones Dysregulated in Autistic Girls?. *Diseases.* 2020; 8(1): 6. <https://doi.org/10.3390/diseases8010006>
 99. Worsham W., Dalton S., Bilder D.A. The Prenatal Hormone Milieu in Autism Spectrum Disorder. *Front. Psychiatry.* 2021; 12: 655438. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.655438>
 100. Ferri S.L., Abel T., Brodtkin E.S. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: a Review. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018; 20(2): 9. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0874-2>
 101. Gasser B.A., Buerki S.F., Kurz J., Mohaupt M.G. Hyperandrogenism? Increased 17, 20-Lyase Activity? A Metanalysis and Systematic Review of Altered Androgens in Boys and Girls with Autism. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(22): 12324. <https://doi.org/10.3390/ijms222212324>
 102. He Q., Wang Y., Liu Z. et al. Analysis of salivary steroid hormones in boys with autism spectrum disorder. *BMC Psychiatry* 2023; 23(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04586-2>
 103. Tawata S., Sakaguchi K., Saito A. Androgyny and atypical sensory sensitivity associated with savant ability: a comparison between Klinefelter syndrome and sexual minorities assigned male at birth. *Front. Child Adolesc. Psychiatry.* 2024; 3: 1356802. <https://doi.org/10.3389/frcha.2024.1356802>
 104. Muscatello R.A., Rafatjoo E., Mirpuri K.K. et al. Salivary testosterone in male and female youth with and without autism spectrum

- disorder: considerations of development, sex, and diagnosis. *Mol. Autism*. 2022; 13(1): 37. <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00515-4>
105. Schmidtova E., Kelemenova S., Celec P., et al. Polymorphisms in genes involved in testosterone metabolism in Slovak autistic boys. *Endocrinologist*. 2010; 20(5): 245–9. <https://doi.org/10.1097/TEN.0b013e3181f661d2>
106. Barth C., Crestol A., de Lange A.G., Galea L.A.M. Sex steroids and the female brain across the lifespan: insights into risk of depression and Alzheimer's disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11(12): 926–41. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00224-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00224-3)
107. Maximova A.A. Dependence of Cognitive and Mental Development in Children with Autism Spectrum Disorder on Thyroid Dysfunction and Cortisol Imbalance. *J. Hum. Endocrinol*. 2021; 5: 017. <https://doi.org/10.24966/HE-9640/100017>
108. Li Z., Liu J. Thyroid dysfunction and Alzheimer's disease, a vicious circle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1354372. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1354372>
109. Wieland D.R., Wieland J.R., Wang H. et al. Thyroid Disorders and Dementia Risk: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Neurology*. 2022; 99(7): e679–87. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200740>

Сведения об авторах:

Клюшник Татьяна Павловна, доктор мед. наук, проф., руководитель научного отдела клиники «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), Москва, Россия, e-mail: klushnik2004@mail.ru

Александренкова Ангелина Николаевна, мл. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП, врач-биохимик «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), e-mail: a.aleksandrenkova@bk.ru

Генералов Василий Олегович, доктор мед. наук, проф., врач-невролог, эпилептолог, руководитель клиники «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), e-mail: planetamed@mail.ru

Ободзинская Татьяна Евгеньевна, врач-психиатр, психотерапевт, заведующая отделением митохондриальной медицины клиники «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), e-mail: dr.obodzinskaya@gmail.com

Морозов Сергей Георгиевич, член-корр. РАН, доктор мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИОПП», e-mail: biopharm@list.ru

Ларионов Геннадий Владимирович, врач-биохимик «ПланетаМед» (ООО «МедЛайн»), Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616.894-085

Голоборщева В.В., Кохан В.С.

Современное состояние анти-амилоидной терапии и поиск новых векторов комплексного лечения болезни Альцгеймера

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

В условиях глобального старения населения болезнь Альцгеймера (БА) становится серьезным вызовом для здравоохранения вследствие отсутствия эффективной патогенетической терапии и ограниченных возможностей симптоматического лечения. В начале 2000-х годов была предложена перспективная болезнь-модифицирующая стратегия лечения БА, направленная на удаление патологических агрегатов β -амилоидного пептида (А β) посредством антиамилоидных моноклональных антител (anti-A β mAbs). Несмотря на сопутствующую симптоматическую терапию, ряд препаратов группы anti-A β mAbs продемонстрировал низкую эффективность, в то время как другие не преодолели III фазу клинических испытаний. Кроме того, существенным ограничением данной стратегии стала высокая частота нежелательных явлений, наиболее значимыми из которых являются амилоид-связанные аномалии визуализации (ARIA): вазогенный отек и микрокровоизлияния. Таким образом, мультитаргетный подход, сочетающий удаление А β , активацию микроглии и модуляцию нейромедиаторных систем, не продемонстрировал ожидаемой клинической пользы. Данные обстоятельства указывают на необходимость пересмотра текущих терапевтических стратегий и поиск новых фундаментальных подходов к лечению БА. В представленном обзоре не только критически оценивается эффективность терапии БА антиамилоидными антителами, но также предлагаются концептуальные основы для дальнейшего развития терапевтических подходов, направленных на комплексное патогенетическое лечение БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; терапевтические стратегии; антиамилоидные моноклональные антитела; нейровоспаление; бета-амилоидный пептид; тау-белок; сенесценция; нейрорепарация

Для цитирования: Голоборщева В.В., Кохан В.С. Современное состояние анти-амилоидной терапии и поиск новых векторов комплексного лечения болезни Альцгеймера. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 180-186.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.180-186

Участие авторов: концепция и написание разделов, редактирование, оформление и подготовка к печати – Голоборщева В.В., Кохан В.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Кохан Виктор Сергеевич, e-mail: viktor_kohan@hotmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-75-10036-П).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2026

Принята к печати 07.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Goloborshcheva V.V., Kokhan V.S.

Current state of anti-amyloid therapy and the search for new vectors in combined treatment of Alzheimer's disease

FSBSI "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

With the global population aging, Alzheimer's disease (AD) poses a formidable challenge to healthcare systems, as disease-modifying therapies are currently lacking and the effectiveness of symptomatic treatments remains limited. In the early 2000s, a promising disease-modifying strategy emerged, focusing on the clearance of pathological beta-amyloid (A β) aggregates using anti-amyloid monoclonal antibodies (anti-A β mAbs). Despite adjunctive symptomatic treatment, several anti-A β mAbs have demonstrated modest efficacy at best, while others failed to complete Phase III clinical trials. Furthermore, a significant limitation of this strategy is the high incidence

of adverse events, most notably amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), including vasogenic edema and microhemorrhages. Consequently, multi-target approaches combining A β clearance, microglial activation, and modulation of neurotransmitter systems have yet to achieve the expected clinical benefits. These circumstances underscore the urgent need to revise current therapeutic strategies and seek new fundamental approaches to AD treatment. This review provides a critical evaluation of the efficacy of anti-amyloid antibody therapy and proposes conceptual frameworks for the further development of therapeutic strategies aimed at comprehensive pathogenetic treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; therapeutic strategies; anti-amyloid monoclonal antibodies; neuroinflammation; amyloid-beta peptide; tau protein; senescence; neuroreparation

For citation: Goloborshcheva V.V., Kokhan V.S. Current state of anti-amyloid therapy and the search for new vectors in combined treatment of Alzheimer's disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2026; 70(2): 180-186. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.180-186

Author's contribution: discussion, analysis, writing and editing – Goloborshcheva V.V., Kokhan V.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Viktor S. Kokhan**, PhD, Senior researcher, Laboratory of general pathology of nervous system, Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: viktor_kokhan@hotmail.com

Information about the authors:

Goloborshcheva V.V., <https://orcid.org/0000-0003-2540-4303>

Kokhan V.S., <https://orcid.org/0000-0002-5512-4356>

Financing. This work was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-75-10036-P.

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

Received 25.01.2026

Accepted 07.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) – группа гетерогенных расстройств центральной нервной системы (ЦНС), представляющая одну из ключевых медико-социальных и экономических проблем современности в условиях демографического старения. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой НДЗ и характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных функций. На поздних стадиях заболевания когнитивный дефицит ассоциируется с выраженными моторными и нейропсихиатрическими нарушениями, что неизбежно ведёт к глубокой инвалидизации пациентов и летальному исходу [1, 2]. Согласно оценкам на 2025 г., число верифицированных случаев БА в США среди лиц старше 65 лет достигает ~7,2 миллиона [2]. В то же время данные математического моделирования, полученные в рамках исследования *Global Burden of Disease* [3], свидетельствуют о том, что распространенность БА в Российской Федерации на 2025 год достигла 1,85 млн человек – это особенно значимо на фоне ограниченной доступности официальной статистики по данному заболеванию.

На сегодняшний день отсутствуют методы терапии, обеспечивающие полное патогенетическое излечение

БА. Как классические, так и экспериментальные подходы по-прежнему направлены на замедление темпов прогрессирования заболевания, стабилизацию когнитивного статуса и симптоматическую коррекцию, при этом их клинический эффект носит транзиторный характер [4, 5]. Несмотря на активное внедрение в клиническую практику в 2021–2025 годах болезнь-модифицирующих препаратов (disease-modifying drugs) на основе антиамилоидных моноклональных антител (anti-A β mAbs), их применение продемонстрировало лишь умеренную эффективность в замедлении нейродегенерации на ранних стадиях БА. Данные препараты не обеспечивают стагнацию или регресс патологического процесса, а также не позволяют достичь полного купирования нейропсихиатрических расстройств, индуцируя при этом серьезные побочные эффекты [6, 7]. Более того, ряд исследователей рассматривает использование anti-A β mAbs скорее как компонент расширенной симптоматической терапии, нежели как истинно болезнь-модифицирующую стратегию [8].

Ограниченная эффективность современных терапевтических подходов диктует необходимость пересмотра существующей парадигмы лечения, что обуславливает проведение анализа перспективных векторов расширения стратегий, нацеленных на достижение этиопатогенетической коррекции БА.

Ограниченный клинический успех и риски осложнений при терапии anti-A β mAbs

На протяжении более чем двух десятилетий амилоидная гипотеза являлась доминирующей парадигмой разработки терапевтических средств против БА, несмотря на отсутствие убедительных доказательств центрального постулата о первичной роли агрегатов A β в этиопатогенезе спорадических форм заболевания [9]. В ходе эволюции представлений о механизмах нейродегенерации на смену ей пришла новая A β -tau(τ)-каскадная гипотеза. Согласно данной концепции, патологическая агрегация A β формирует благоприятные условия для последующей инициации, распространения и реализации протеотоксического потенциала τ -белка – ключевого протеина, ассоциированного с микротрубочками.

Доклиническое исследование, продемонстрировавшее эффективность пассивной иммунизации против A β на животных моделях [10], заложило основу для разработки стратегий терапии БА на основе anti-A β mAbs. Одобрение адуканумаба (aducanumab) в 2021 году на основании суррогатной конечной точки (снижения нагрузки A β -бляшек в мозге) стало спорным прецедентом, вызвавшим широкую научную дискуссию. В начале 2024 года производитель добровольно прекратил его коммерческое распространение, что, по всей видимости, было обусловлено отсутствием убедительного подтверждения клинической эффективности [7]. Напротив, два других представителя anti-A β mAbs – леканемаб (lecanemab) и донанемаб (donanemab) – в рамках III фазы клинических исследований продемонстрировали статистически значимое, хотя и умеренное замедление прогрессирования когнитивной дисфункции у пациентов на ранней симптоматической стадии БА: на ~27–35% относительно группы плацебо в течение 18 месяцев наблюдения. По результатам позитронно-эмиссионной томографии данный эффект сопровождался выраженной элиминацией A β на 55–70 центилоидов для леканемаба или до уровня ниже порогового значения детекции для донанемаба [11–13]. Важно отметить, что терапевтическое окно этих препаратов было ограничено ранними стадиями развития БА: при высоком содержании τ -белка в мозге, соответствующем развернутой стадии БА, эффективность донанемаба практически нивелировалась [12, 13].

Несмотря на умеренно позитивные результаты, данные клинических испытаний леканемаба и донанемаба вызывают обоснованный скепсис в научном сообществе ввиду ряда методологических допущений. Так, в отчете авторы указывают, что статистический анализ результатов III фазы клинических испытаний донанемаба (TRAILBLAZER-ALZ 2) проводился без поправки на

множественные сравнения, что существенно повышает вероятность ложноположительных результатов (риск ошибки I рода) [12]. Кроме того, использование внешних контрольных групп вместо внутреннего плацебо-контроля может приводить к несопоставимости выборок и возникновению систематической ошибки отбора (selection bias), что в конечном итоге искажает итоговую оценку эффективности [14, 15]. При этом, несмотря на достижение статистической значимости, в ряде исследований размер клинического эффекта anti-A β mAbs оказался недостаточно большим, хотя и достигал минимально значимых клинических различий (MCID) [16]. Необходимо также подчеркнуть ярко выраженный гендерно-зависимый ответ на терапию леканемабом, показанный в ходе клинических испытаний (Clarity AD): согласно результатам байесовского анализа, у женщин вероятность отсутствия клинического эффекта была в ~6 раз выше, чем вероятность его наличия, несмотря на эквивалентную степень элиминации A β -бляшек у обоих полов [17, 18].

Введение anti-A β mAbs также сопровождалось развитием специфических побочных эффектов, классифицируемых как ARIA – амилоид-связанные аномалии визуализации. Данный спектр патологий включает ARIA-E (вазогенный отёк или выпот) и ARIA-H (церебральные микрокровоизлияния и поверхностный сидероз). В ходе клинических испытаний донанемаба и леканемаба были верифицированы единичные случаи летальных исходов, патогенетически детерминированных тяжелыми формами ARIA. Также примечательно, что риск развития осложнений, прямо связанных с ARIA, включая фатальные, наиболее высок у гомозиготных носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E (APOE- $\epsilon 4$) [16, 19, 20].

Ввиду выявленных угроз безопасности и ограниченного терапевтического эффекта, характеризующегося лишь умеренным замедлением когнитивного снижения на фоне прогрессирования основного заболевания, вопрос об оптимальном соотношении «польза/риск» при внедрении данных препаратов в широкую клиническую практику остается дискуссионным.

Анализ причин низкой клинической эффективности терапии anti-A β mAbs

Терапия anti-A β mAbs является частным вариантом стратегии модуляции микроглияльной активности [21, 22], предполагающим селективное удаление A β , включая наиболее токсичные промежуточные формы, посредством антителозависимого фагоцитоза. Несмотря на высокую специфичность моноклональных антител, их применение неизбежно индуцирует переход микроглии в провоспалительный фенотип (M1) и активацию системы комплемен-

та, что сопряжено с риском развития системного нейровоспаления и васкулита [23]. Отсутствие сильной положительной корреляции между степенью редукции Аβ-бляшек и клинической динамикой указывает на существование иных детерминант терапевтического эффекта anti-Aβ mAbs [11–13]. Частью этих механизмов может быть неспецифическая активность реактивной микроглии, направленная на элиминацию (хоть и в значительно меньшей степени) других патологических агрегатов (например, τ-белка), клеточного дебриса и сенесцентных клеток. Однако избыточная поляризация микроглии в провоспалительный фенотип M1, обеспечивающая этот эффект, связана с проявлением побочных эффектов ARIA [23]. Вместе с тем необходимо отметить, что функциональный ресурс микроглии может быть ограничен вследствие перегрузки лизосомального аппарата и энергетического истощения, обусловленных фагоцитозом Аβ [24]. Учитывая, что при БА накопление Аβ носит паннейрональный характер, а нейродегенеративный процесс – избирательный, поскольку существенно не затрагивает, *inter alia*, теменную кору и мозжечок [25, 26], вызванное anti-Aβ mAbs нейровоспаление способно спровоцировать патологические изменения в исходно интактных структурах головного мозга [27].

Другая причина низкой эффективности терапии anti-Aβ mAbs проистекает из первой и заключается в значительно менее выраженном (в сравнении с клиренсом Аβ) очищении ЦНС от патологических агрегатов τ-белка. Это предположение подтверждается отсутствием статистически значимого клинического эффекта на развернутой симптоматической и поздней стадиях БА, для которых характерно высокое содержание агрегированных форм τ-белка в тканях мозга [28]. Эта закономерность также подтверждается значительно меньшей вероятностью достижения клинического эффекта у женщин. Действительно, БА свойственен половой диморфизм с более агрессивным течением у женщин, что реализуется именно за счёт ускоренного накопления τ-белка в ЦНС [29, 30].

Еще одной значимой причиной низкой эффективности anti-Aβ mAbs является исключительно внеклеточная локализация их действия. Это препятствует прямой элиминации наиболее токсичных пулов растворимых агрегатов гиперфосфорилированного τ-белка, Аβ, а также ДНК-связывающего белка 43 (TDP-43) (при коморбидных патологиях), локализованных внутриклеточно. Клиренс этих субстратов путем фагоцитоза становится возможным только после гибели нейронов и клеток глии, что сопровождается высвобождением их содержимого в межклеточное пространство.

В конечном итоге, даже при успешной элиминации патологических белковых агрегатов (преимущественно

Аβ и, в значительно меньшей степени, τ), терапия anti-Aβ mAbs не обеспечивает физиологического восстановления нервной ткани и не обладает регенеративным потенциалом. В частности, в патогенезе БА наблюдается выраженный дисбаланс процессов торможения и возбуждения, разобщение функциональной интеграции гиппокампадно-неокортикального контура, сенесцентный статус глиальных клеток и дисфункция нейронов различного генеза – от митохондриальной дисфункции и метаболических нарушений до дестабилизации синапсов и редукции шипикового аппарата [31–34]. В свете этого важно отметить способность «больных» нейронов распространять патологический процесс на окружающие клетки (эффект свидетеля) и транссинаптически на функционально сопряженные нейрональные сети Аβ/τ-независимым путём [35].

Перспективные векторы развития патогенетического лечения БА

Анализ причин ограниченной эффективности терапии anti-Aβ mAbs может стать ключом к разработке принципиально новой стратегии патогенетического лечения БА. Учитывая, что применение данных препаратов на фоне стандартной симптоматической терапии не продемонстрировало синергического эффекта (т.е. значимый вклад последней в достигнутый клинический эффект отсутствовал) [11, 13], мы постулируем недостаточность простого мультитаргетного подхода. Новая перспективная стратегия лечения должна основываться на комплексном воздействии, охватывая все ключевые звенья патогенеза БА. Однако необходимо учитывать, что одновременное воздействие на некоторые мишени может быть контрпродуктивным ввиду их возможного антагонизма. Так, предлагаемая рядом исследователей стратегия растормаживания ЦНС, направленная на восстановление функциональной целостности кортико-лимбической системы [34, 36], может быть эффективна исключительно на стадии нейрорепарации после снижения Аβ/τ-нагрузки, но не на фоне терапии anti-Aβ mAbs, поскольку она будет способствовать распространению нейродегенерации [37]. Наряду с этим, терапия anti-Aβ mAbs потенциально несовместима с антиоксидантами и антиапоптотическими препаратами, применение которых будет способствовать выживанию сенесцентных клеток. Таким образом, новая стратегия патогенетического лечения БА должна быть каскадной и учитывать совместимость фармакологических и физиотерапевтических воздействий в зависимости от стадии лечения.

Анализ литературы позволяет выделить наиболее перспективные векторы патогенетической терапии болезни Альцгеймера (БА). Так, стимуляция систем кон-

троля протеома (убиквитин-протеасомная и аутофаго-лизосомальная системы) призвана обеспечить эффективную очистку нейронов от агрегатов Аβ, τ и TDP-43. Такой подход позволит воздействовать на внутриклеточные пулы патогенных белков, недоступные для терапии моноклональными антителами, и предотвратить транс-синаптическое распространение патологии. Дополнительный эффект может оказать модулирующее влияние на γ-секретазу, что снизит продукцию Аβ [7, 38]. Однако в случае глубокой дисфункции нейронов и накопления сенесцентных глиальных клеток целесообразно уничтожение патологических клеток (в том числе с помощью mAbs). Такая стратегия не только сделает патогенные белки доступными для фагоцитоза [32, 39], но и предотвратит распространение нейродегенерации Аβ/τ-независимым путём [35]. Поскольку при БА страдают практически все нейромедиаторные системы, коррекция их метаболизма несомненно принесёт клиническую пользу [33]. Кроме традиционных мишеней (глутамат-, ГАМК- и ацетилхолинергические системы), особого внимания среди оставшихся заслуживают методы восстановления адренергической иннервации. Действительно, норадреналин не только выполняет функции нейромодулятора, но и способен активировать аутофаго-лизосомальный путь, а также индуцирует синтез BDNF. Последнее обеспечивает нейротрофическую поддержку кортикальных пирамидных нейронов и холинергических нейронов ядра Мейнерта [40]. Примечательно, что именно голубое пятно (locus coeruleus) – основной источник норадреналина – вовлекается в τ-опосредованную нейродегенерацию на самых ранних стадиях [41]. Наконец, критически важными направлениями остаются стимуляция нейрогенеза, пролиферация покоящихся стволовых клеток и ремиелинизация [42, 43].

Заключение

На протяжении более чем двух десятилетий амилоидная гипотеза оставалась доминирующей парадигмой в изучении этиопатогенеза болезни Альцгеймера. Однако в связи с критическим пересмотром достоверности классических исследований патоморфологического материала и накоплением данных об отсутствии значимого клинического эффекта анти-Аβ-терапии на развернутых стадиях за-

болевания в научном сообществе назрела необходимость концептуальной смены подходов. Неудовлетворительные результаты применения моноклональных антител к Аβ диктуют потребность в поиске альтернативных мишеней и разработке более сложных патогенетических стратегий лечения. Предложенные нами пути воздействия на ключевые звенья патогенеза БА можно разделить на три каскада: 1) уничтожение сенесцентных клеток и «больных» нейронов; 2) очистка нервной ткани от патологических белковых агрегатов (включая Аβ, τ и TDP-43), стимулирование убиквитин-протеасомной и аутофаго-лизосомальной систем; 3) нейрорепарация, включающая в себя стимулирование нейрогенеза, пролиферацию покоящихся стволовых клеток, улучшение нейротрофического обеспечения и восстановление метаболизма нейромедиаторов.

Разработка эффективных средств для реализации комплексной каскадной стратегии патогенетического лечения БА является одной из основных задач современной нейробиологии и молекулярной медицины.

Список сокращений

БА – болезнь Альцгеймера;
ЦНС – центральная нервная система;
НДЗ – нейродегенеративные заболевания;
Аβ – β-амилоидный пептид (амилоид-бета);
anti-Aβ mAbs – анти-амилоидные моноклональные антитела (от англ. anti-amyloid beta monoclonal antibodies);
ARIA – амилоид-связанные аномалии визуализации (от англ. amyloid-related imaging abnormalities);
ARIA-E – амилоид-связанные аномалии визуализации, тип «отёк» (от англ. ARIA-edema);
ARIA-H – амилоид-связанные аномалии визуализации, тип «микровоизлияние/сидероз» (от англ. ARIA-hemorrhage);
APOE-ε4 – аллель ε4 гена аполипопротеина E (от англ. apolipoprotein E ε4 allele);
MCID – минимально значимо клинически важное отличие (от англ. Minimal Clinically Important Difference);
τ – тау-белок; протеин, ассоциированный с микротрубочками (от англ. tau protein);
TDP43 – ДНК-связывающий белок транскриптивного ответа 43 кДа (от англ. Transactive Response DNA Binding Protein 43 kDa).

Литература / References

1. Shaw J.S., Huang P.C., Rosenberg P.B., Peters M.E. Motor symptoms in autopsy-confirmed Alzheimer's disease increase the risk of progression to severe cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*. 2025; 21(3): e70039. <https://doi.org/10.1002/alz.70039>
2. 2025 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2025; 21(4): e70235. <https://doi.org/10.1002/alz.70235>
3. Nichols E., Steinmetz J.D., Vollset S.E. et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an

- analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022; 7(2): e105–25. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00249-8)
4. Wu C.-K., Fuh J.-L. A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer's disease spectrum. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2025; 88(7): 495–502. <https://doi.org/10.1097/jcma.0000000000001252>
 5. Liu S., Zhao M., Liu Y. et al. Comparative efficacy and safety of symptomatic therapy and disease-modifying therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2025; 19: 1656906. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1656906>
 6. Hardy J. Alzheimer's Disease: Treatment Challenges for the Future. *Journal of Neurochemistry*. 2025; 169(8) e70176. <https://doi.org/10.1111/jnc.70176>
 7. Makin S. The future of Alzheimer's treatment. *Nature*. 2025; 640(8059): S4–6. <https://doi.org/10.1038/d41586-025-01102-2>
 8. Vissel B. Anti-amyloid antibodies for Alzheimer's disease are not truly disease modifying. *BMJ*. 2026; 392: s28. <https://doi.org/10.1136/bmj.s28>
 9. Kepp K.P., Robakis N.K., Høiland-Carlsen P.F. et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain*. 2023; 146(10): 3969–90. <https://doi.org/10.1093/brain/awad159>
 10. Schenk D., Barbour R., Dunn W. et al. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999; 400(6740): 173–7. <https://doi.org/10.1038/22124>
 11. van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023; 388(1): 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
 12. Zimmer J.A., Sims J.R., Evans C.D. et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2026; 13(2): 100446. <https://doi.org/10.1016/j.tjpad.2025.100446>
 13. Sims J.R., Zimmer J.A., Evans C.D. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023; 330(6): 512–27. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
 14. Forlenza O.V., Barbosa B.J.A.P. What are the reasons for the repeated failures of clinical trials with anti-amyloid drugs for AD treatment? *Dementia & Neuropsychologia*. 2025; 19: e2025E001. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2025-e001>
 15. Bock C., Bergman H. Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: Not the Way Forward. *Canadian Geriatrics Journal*. 2025; 28(4): 400–2. <https://doi.org/10.5770/cgj.28.888>
 16. Avgerinos K.I., Manolopoulos A., Ferrucci L., Kapogiannis D. Critical assessment of anti-amyloid-beta monoclonal antibodies effects in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis highlighting target engagement and clinical meaningfulness. *Sci. Rep.* 2024; 14(1): 25741. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75204-8>
 17. Teipel S.J., Tang Y., Khachaturian A. Sex differences in treatment effects of lecanemab and donanemab: A Bayesian reanalysis of CLARITY-AD and TRAILBLAZER-ALZ2. *Alzheimer's Dement. (NY)*. 2025; 11(3): e70155. <https://doi.org/10.1002/trc2.70155>
 18. Andrews D., Ducharme S., Chertkow H. et al. The higher benefit of lecanemab in males compared to females in CLARITY AD is probably due to a real sex effect. *Alzheimer's & Dementia*. 2025; 21(1): e14467. <https://doi.org/10.1002/alz.14467>
 19. Honig L.S., Sabbagh M.N., van Dyck C.H. et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024; 16(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01441-8>
 20. De Strooper B., Haass C., Hardy J., Zetterberg H. The regulatory rollercoaster continues – EMA refuses donanemab. *The Lancet*. 2025; 405(10492): 1810–2. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00833-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00833-5)
 21. Li T., Lu L., Pember E. et al. New Insights into Neuroinflammation Involved in Pathogenic Mechanism of Alzheimer's Disease and Its Potential for Therapeutic Intervention. *Cells*. 2022; 11(12): 1925. <https://doi.org/10.3390/cells11121925>
 22. Andreasson K.I., Bachstetter A.D., Colonna M. et al. Targeting innate immunity for neurodegenerative disorders of the central nervous system. *J. Neurochem*. 2016; 138(5): 653–93. <https://doi.org/10.1111/jnc.13667>
 23. Bathini P., Schilling S., Lemere C.A. Anti-Amyloid Immunotherapy for AD: A Potential Link between ARIA and Complement. *Alzheimer's & Dementia*. 2024; 20(S1): e093183. <https://doi.org/10.1002/alz.093183>
 24. Millet A., Ledo J.H., Tavazoie S.F. An exhausted-like microglial population accumulates in aged and APOE4 genotype Alzheimer's brains. *Immunity*. 2024; 57(1): 153–170.e156. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.12.001>
 25. Christova P., James L.M., Georgopoulos A.P. Brain volumes discriminate clinical dementia rating scale categories. *Scientific Reports*. 2025; 15(1): 39852. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-23418-9>
 26. Sideris D.I., Danial J.S.H., Emin D. et al. Soluble amyloid beta-containing aggregates are present throughout the brain at early stages of Alzheimer's disease. *Brain Communications*. 2021; 3(3): fcab147. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab147>
 27. Cai L., Fan Q., Pang R. et al. Microglia programmed cell death in neurodegenerative diseases and CNS injury. *Apoptosis*. 2025; 30(1): 446–65. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-02041-5>
 28. Zheng Q., Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein & Cell*. 2025; 16(2): 83–120. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae026>
 29. Hoenig M.C., Dzialis V., Doering E. et al. Modifiable Factors Associated with the Longitudinal Increase and Spatial Extent of Tau Pathology in Alzheimer Disease. *J. Nucl. Med.* 2026; 67(2): 291–6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.125.270593>
 30. Do A.N., Song S., Ali M. et al. CSF proteomic profiling with amyloid and tau pathology identifies distinctive sex-specific alteration of multiple proteins involved in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2026; 22(1): e71063. <https://doi.org/10.1002/alz.71063>
 31. Moreira I.P., Vieira-Coelho M.A., Guimarães J. Dopamine System Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Psychogeriatrics*. 2025; 25(5): e70097. <https://doi.org/10.1111/psyg.70097>
 32. Kuźniar J., Kozubek P., Czaja M. et al. Connections Between Cellular Senescence and Alzheimer's Disease – A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(17): 8638. <https://doi.org/10.3390/ijms26178638>
 33. Akyuz E., Arulsamy A., Aslan F.S. et al. An Expanded Narrative Review of Neurotransmitters on Alzheimer's Disease: The Role of Therapeutic Interventions on Neurotransmission. *Molecular*

- Neurobiology*. 2025; 62(2): 1631–74. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04333-y>
34. Wei X., Campagna J.J., Jagodzinska B. et al. A therapeutic small molecule enhances γ -oscillations and improves cognition/memory in Alzheimer's disease model mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2024; 121(33): e2400420121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2400420121>
35. Filippatou A.G., Calabresi P.A., Saidha S., Murphy O.C. Spotlight on Trans-Synaptic Degeneration in the Visual Pathway in Multiple Sclerosis. *Eye and Brain*. 2023; 15: 153–60. <https://doi.org/10.2147/eb.S389632>
36. Manippa V., Palmisano A., Filardi M. et al. An update on the use of gamma (multi)sensory stimulation for Alzheimer's disease treatment. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022; 14: 1095081. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1095081>
37. Roemer-Cassiano S.N., Wagner F., Evangelista L. et al. Amyloid-associated hyperconnectivity drives tau spread across connected brain regions in Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*. 2025; 17(782): eadp2564. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp2564>
38. Yin H., Wang Y., Ren Z. et al. TDP43 is a newly identified substrate for PS1, enhancing the expression of APP following cleavage. *Cell Death Discovery*. 2025; 11(1): 76. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02340-z>
39. Suda M., Shimizu I., Katsuumi G. et al. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nature Aging*. 2021; 1(12): 1117–26. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00151-2>
40. Shekari A., Fahnestock M. Retrograde Axonal Transport of Neurotrophins in Basal Forebrain Cholinergic Neurons. *Methods in Molecular Biology*. 2022; 2431: 249–70. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1990-2_13
41. Torok J., Maia P.D., Anand C., Raj A. Searching for the cellular underpinnings of the selective vulnerability to tauopathic insults in Alzheimer's disease. *Communications Biology*. 2025; 8(1): 195. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07575-1>
42. Dwamena A., Beragama-Arachchi R., Wang H. Boosting Neurogenesis as a Strategy in Treating Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26(18): 8926. <https://doi.org/10.3390/ijms26188926>
43. Zota I., Chanoumidou K., Gravanis A., Charalampopoulos I. Stimulating myelin restoration with BDNF: a promising therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2024; 18: 1422130. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1422130>

Сведения об авторах:

Голоборцева Валерия Владимировна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП», educadobelleza@gmail.com

Кохан Виктор Сергеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБНУ «НИИОПП», viktor_kohan@hotmail.com

Коллектив авторов 2026
УДК 616.12-092:61

Быков Ю.В.¹, Батурин В.А.¹, Воробьева А.П.^{1,2}, Массоров В.В.²

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, Ставрополь, улица Мира, д. 310

²ГБУЗ ГК «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», 355002, Ставрополь, улица Пономарева, д. 5

Сосудистые осложнения являются частыми проявлениями сахарного диабета (СД), патогенез которых окончательно не изучен. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как важный патофизиологический механизм формирования макро- и микрососудистых осложнений при СД. К основным звеньям патогенеза ЭД при диабетических осложнениях относят хроническую гипергликемию, оксидативный стресс, апоптоз, аутофагию, стресс эндоплазматического ретикулума и воспалительные реакции. Эти состояния вызывают повреждение эндотелиальных клеток и зачастую действуют по синергическому механизму. Данные патологические процессы приводят к снижению вазодилатации и нарушению сосудистого гомеостаза, что вызывает васкулопатию на фоне СД 1-го и 2-го типов. В патогенезе ЭД задействовано нарушение большого количества сигнальных путей, выработка свободных радикалов, адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке, снижение синтеза вазодилатирующих медиаторов и активация провоспалительных цитокинов. Лучшее понимание патогенеза ЭД позволит снизить риск возникновения сосудистых диабетических осложнений за счёт своевременного фармакологического воздействия на основные патогенетические процессы.

Ключевые слова: диабетические осложнения; эндотелиальная дисфункция; гипергликемия; оксидативный стресс; апоптоз; аутофагия; воспаление; стресс эндоплазматического ретикулума

Для цитирования: Быков Ю.В., Батурин В.А., Воробьева А.П., Массоров В.В. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 187-194.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.187-194

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubikov@gmail.com

Участие авторов: концепция, написание текста статьи – Быков Ю.В.; поиск и анализ научной литературы, написание текста – Воробьева А.П., Массоров В.В.; концепция, корректировка и редактирование – Батурин В.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей – все авторы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.12.2024

Принята 10.02.2026

Опубликована 30.06.2026

Bykov Yu.V.¹, Baturin V.A.¹, Vorobyova A.P.^{1,2}, Massorov V.V.²

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus

¹Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Russia, Mira str., 310

²Children's City Clinical Hospital named G.K. Filippsky, 355002, Stavropol, Ponomareva str. 5

Vascular complications are common manifestations of diabetes mellitus (DM). The pathogenesis of these conditions has not been fully understood. Endothelial dysfunction (ED) is considered as an important pathogenetic mechanism for the formation of macro- and microvascular complications in DM. The main links in the pathogenesis of ED in diabetic complications include chronic hyperglycemia, oxidative stress, apoptosis, autophagy, endoplasmic reticulum stress and inflammatory reactions. These conditions cause damage to endothelial cells, often acting by a synergistic mechanism. These pathological processes lead to a decrease in vasodilation and impaired vascular homeostasis, which causes vasculopathy against the background of type 1 and type 2 diabetes. The pathogenesis of ED involves a violation of a large number of signaling pathways, the production of free radicals, the adhesion of leukocytes to the vascular wall, a decrease in the synthesis of vasodilating mediators and the activation of proinflammatory cytokines. A better understanding of the pathogenesis of ED will reduce the risk of vascular diabetic complications due to timely pharmacological effects on the main pathogenetic processes.

Keywords: diabetic complications; endothelial dysfunction; hyperglycemia; oxidative stress; apoptosis; autophagy; inflammation; stress of the endoplasmic reticulum

For Citation: Bykov Yu.V., Baturin V.A., Vorobyova A.P., Massorov V.V. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of complications of diabetes mellitus. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 187–194. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.187-194

For correspondence: Yuri V. Bykov, e-mail: yubykov@gmail.com

Author's contribution: concept, writing the text – Bykov Yu. V. search and analysis of scientific literature, writing the text – Vorobyova A.P., Massorov V.V.; concept, correction and editing – Baturin V.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Information about the authors:

Bykov Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Baturin V.A. <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

Vorobyova A.P. <https://orcid.org/0000-0002-0082-1971>

Massorov V.V. <https://orcid.org/0009-0008-4009-1783>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 03.12.2024

Accepted 10.02.2026

Published 30.06.2026

Введение

Сахарный диабет (СД) – хроническое и тяжёлое нарушение обмена веществ, характеризующееся постоянным высоким уровнем глюкозы в крови [1–3]. Число людей, страдающих СД во всём мире, в 2021 году составляло около 537 миллионов, а по прогнозам к 2045 году их количество увеличится до 783 миллионов человек [1, 2]. В то время как лечение СД в основном является симптоматическим и сосредоточено на компенсации углеводного обмена, растущее бремя этого заболевания в основном связано с его макро- и микрососудистыми осложнениями [1–4]. СД 2 типа принципиально отличается от СД 1 типа тем, что он сопровождается периодом гиперинсулинемии на фоне инсулинорезистентности и характеризуется поздним, а не ранним началом гипергликемии [2]. При СД 1 типа сосудистые осложнения возникают в результате острой гипергликемии, тогда как при СД 2 типа эндотелиальная дисфункция (ЭД) только усугубляется, а не провоцируется гипергликемией; наиболее важными факторами здесь являются резистентность к инсулину и дислипидемия [5–7]. Целью данного обзора являлся анализ современной научной литературы по освещению патофизиологических механизмов эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии сосудистых осложнений при СД.

Методы

Поиск источников для настоящего обзора проводили в электронных библиографических базах PubMed/

MEDLINE и Google Scholar; для отечественных публикаций дополнительно использовали РИНЦ (eLIBRARY.ru). Поиск выполняли по ключевым словам и их сочетаниям на русском и английском языках: «сахарный диабет», «диабетические осложнения», «эндотелиальная дисфункция» / diabetes mellitus, diabetic complications, endothelial dysfunction, а также по тематическим терминам, отражающим основные обсуждаемые механизмы: hyperglycemia, oxidative stress/ROS, apoptosis/caspase, autophagy, endoplasmic reticulum stress/UPR, inflammation/NF-κB, eNOS/NO, NADPH oxidase/NOX, protein kinase C/PKC, advanced glycation end products/AGEs, glycocalyx, VCAM-1/ICAM-1, endothelin-1/ET-1, VEGF. Глубина библиографического поиска соответствовала периоду 1999–2024 гг. (включая наиболее современные публикации последних лет); дополнительно просматривали списки литературы релевантных работ для выявления дополнительных источников по теме. В обзор включали оригинальные экспериментальные (*in vitro/in vivo*) и клинические исследования, а также систематические обзоры и обобщающие публикации, посвящённые патофизиологическим механизмам эндотелиальной дисфункции при сосудистых осложнениях сахарного диабета.

Эндотелий и эндотелиальная дисфункция

Сосудистый эндотелий, основным компонентом которого служат эндотелиальные клетки (ЭКЛ), представляет собой непрерывную оболочку внутри сосудистой системы, которая отвечает за поддержание сосудистого гоме-

остаза [1, 7–10]. ЭКл являются ключевыми участниками процесса ангиогенеза; именно они регулируют сосудистый тонус при физиологических и патологических состояниях [2]. Сосудистый эндотелий обеспечивает важные антиоксидантные, противовоспалительные и антитромботические свойства [1, 7–9], а также регулирует проницаемость сосудов, адгезию, миграцию и пролиферацию клеток [3]. ЭКл, реагируя на многочисленные механические раздражители, высвобождают различные вазодилатирующие медиаторы, такие как оксид азота (NO) и простациклин [2].

ЭД – это потеря физиологических свойств эндотелия со сдвигом в сторону вазоконстрикторного, протромботического и провоспалительного состояния, что вызывает повреждение артериальной стенки [1, 10, 11]. При ЭД уменьшается биодоступность NO (мощного вазодилатора) и выработка эндотелиальных факторов, что приводит к снижению вазодилатации, нарушению кровотока и повышению артериального давления [12]. ЭД может лежать в основе патогенеза многих заболеваний, в том числе СД и его осложнений [7, 9, 13]. Считается, что дисфункция эндотелия сосудов, которая характеризуется хроническим воспалением, повышенной проницаемостью, адгезией лейкоцитов и старением клеток, является начальной стадией васкулопатии и важным прогностическим показателем диабетических сосудистых осложнений [3]. Показано, что при СД эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), а также ренин-ангиотензин-альдостероновая и калликреин-кининовая системы не в состоянии поддерживать нормальный сосудистый гомеостаз в условиях хронической гипергликемии и провоспалительной активации [11].

Основные звенья патогенеза эндотелиальной дисфункции при осложнениях сахарного диабета

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ЭД при СД 1 и 2 типов, сложны и включают в себя хроническую гипергликемию, оксидативный стресс (ОС), воспаление, нарушения процессов аутофагии и другие факторы [11]. Рассмотрим их более подробно.

Хроническая гипергликемия

Считается, что главным и ведущим фактором повреждения ЭКл при СД является хроническая гипергликемия, в результате чего нарушается барьерная функция сосудистой стенки [1, 3, 13–16]. Основные патогенетические звенья, связанные с диабетическими сосудистыми осложнениями, вызванными гипергликемией, в основном сосредоточены на активации четырёх механизмов:

образование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация протеинкиназы C (PKC), нарушение полиолового и гексозаминового путей [3, 16]. Известно, что КПГ при диабетических осложнениях усиливают проявления ОС [1, 3, 13–15]. Например, показано, что выраженность ЭД пропорциональна уровню КПГ в плазме крови у пациентов с СД 2 типа и коронарным атеросклерозом [3]. Гипергликемия вызывает повышенную продукцию активных форм кислорода (АФК), что приводит к повреждению митохондриальной ДНК в ЭКл [16]. АФК на фоне хронической гипергликемии также нарушают метаболизм и функционирование сигнальных систем ЭКл за счёт изменения активности ферментов (например, PKC), что вызывает нарушение миграции, пролиферации и выживаемости клеток [9, 14]. Высокий уровень глюкозы стимулирует сигнальный путь PKC β -p66shc, вызывая активацию транскрипционного фактора NF- κ B, повышение экспрессии межклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1), что провоцирует прогрессию диабетических осложнений (например, появление диабетической стопы) [17]. Помимо этого, вызванная гипергликемией активация пути PKC- δ в ЭКл снижает эффект фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [3].

В экспериментах *in vivo* показано, что среда с высоким содержанием глюкозы приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатационной способности и снижению выработки eNOS [9, 15, 18]. ЭД на фоне хронической гипергликемии может возникнуть вследствие нарушения синтеза НАДФН-оксидазы 1 и 2 (NOX₁ и NOX₂) [18]. Например, избыточная продукция супероксида NOX₁ и NOX₂ в ответ на высокий уровень глюкозы приводит к нарушению эндотелиальной функции и резистентности к инсулину [18]. Помимо этого, гипергликемия вызывает хроническое сосудистое воспаление, поддерживаемое усиленной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как: фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), и активацией пути фактора NF- κ B, что приводит к апоптозу ЭКл [19].

Оксидативный стресс

Чрезмерная выработка свободных радикалов (АФК) и сниженная активность антиоксидантных ферментов вызывают ОС [1, 16]. Исследования показывают, что ОС способствует выраженной ЭД и сосудистым осложнениям при СД [2]. Высокий уровень выработки АФК и/или низкая антиокислительная активность могут привести к дисфункции эндотелиальных митохондрий [20]. ОС увеличивает проницаемость сосудов, способству-

ет адгезии лейкоцитов на стенках кровеносных сосудов, вызывает изменения в эндотелиальной сигнальной трансдукции и редокс-регулируемых факторах транскрипции [16]. Результатом ОС в ЭКл являются ингибирование выработки eNOS, уменьшение продукции и биодоступности NO, что приводит к нарушению вазомоторной функции [9].

На фоне ОС нарушаются основные факторы, регулирующие функции ЭКл: ангиопоэтин-1 (Ang-1), молекулы адгезии эндотелиальных клеток (ESAM), эндотелин-1 (ET-1) и другие [3]. Например, уровни ET-1 в плазме крови повышаются у пациентов с диабетическими сосудистыми осложнениями, а сверхэкспрессия ET-1 напрямую ингибирует высвобождение eNOS и NO, что вызывает вазоконстрикцию [21]. Кроме того, активная продукция ET-1 на фоне ОС способствует развитию атеросклероза при СД [22].

Известно, что АФК в первую очередь вырабатываются семейством NOX в фагоцитарных клетках [1]. Количество NOX₁ и NOX₄ было повышено в сосудистой стенке у животных с СД 1 и 2 типов [23, 24]. Ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2) способствует сосудистой вазодилатации и может ингибировать продукцию АФК, вызванную NOX в ЭКл [1], однако при диабетическом поражении почек у мышей количество этого фермента резко снижено [25].

АФК связаны с окислением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), генерируя окисленные липопротеины низкой плотности (ок-ЛПНП), которые удаляются из системного кровотока путём связывания с рецепторами на поверхности макрофагов [16]. Ок-ЛПНП стимулируют активацию каспаз (протеолитические ферменты, играющие важную роль в процессах некроза и воспаления) и апоптоз ЭКл [16]. Известно, что митохондриальный белок поглощения кальция 1 (MICU₁) во внутренней мембране митохондрий регулирует поглощение кальция и поддерживает его гомеостаз [1]. Эндотелиальная экспрессия MICU₁ снижается при сосудистых осложнениях СД, включая диабетическую кардиомиопатию [1]. Ингибирование MICU₁ приводит к увеличению продукции митохондриальных АФК [26]. Дисфункция митохондрий на фоне ОС вызывает повышенное окисление пальмитоилкарнитина (производное карнитина, участвующее в метаболизме жирных кислот), снижение окисления пирувата и уменьшение выработки разобщающего белка 2 – UCP2 (белок внутренней мембраны митохондрий) [1]. Эти результаты свидетельствуют о том, что хроническая гипергликемия может вызывать чрезмерное образование митохондриальных АФК за счёт увеличения окислительного повреждения жирных кислот

или нарушения системы окислительного фосфорилирования митохондрий [27].

Апоптоз

Апоптоз, и особенно апоптоз ЭКл, может иметь большое значение в развитии ЭД и сосудистых осложнений при СД [3, 15]. Недавнее исследование показало, что у мышей с СД, связанным с дефицитом лиганда, индуцирующего TNF-α, наблюдалась усиленная инфильтрация макрофагов и апоптоз в островках поджелудочной железы (ПЖ) [28]. Кроме того, известно, что подавление ядерного фактора эритроидного происхождения 2 (Nrf2) увеличивает апоптоз и риск развития сосудистых диабетических осложнений у животных [1]. Показано, что высокий уровень глюкозы вызывает апоптоз ЭКл посредством последовательной активации Jun N-концевой киназы (JNKs) и каспазы-3 [2]. Исследования показывают, что каспаза-12, медиатор апоптоза в ответ на стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР), может активировать каспазу-3, усиливая тем самым процессы апоптоза [29]. TNF-α, ещё один известный активатор пути JNK и индуктор апоптоза ЭКл, усиливает ОС на фоне хронической гипергликемии и ингибирует выработку eNOS [30, 31]. Антиапоптотические эффекты могут быть опосредованы такими механизмами, как нитрозилирование и инактивация каспазы 1, 3, 8 и 12 [3]. NO ингибирует апоптоз в ряде типов клеток, включая ЭКл [3]. Другие механизмы включают повышение регуляции антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL [3].

Аутофагия

Аутофагия – относительно консервативный каталитический процесс, который обеспечивает обновление органелл, а также метаболические потребности, и играет важную роль в ЭКл, поддерживая эндотелиальный гомеостаз [32, 33]. Нарушение процессов аутофагии связано с ЭД при макро- и микрососудистых осложнениях СД [33]. Аутофагия может быть вызвана повреждением ДНК, ОС, стрессом ЭР и другими факторами [32]. Процесс регуляции аутофагии достаточно сложен и включает в себя контроль таких сигнальных путей, как мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), сиртуины (SIRT) и другие [1].

КПГ на фоне хронической гипергликемии активирует различные сигнальные пути, включая янус-киназу и сигнальный белок-трансдуктор (JAK-STAT), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), MAPK или внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (ERKs), которые запускают процессы аутофагии [32, 34]. Однако в боль-

шинстве случаев аутофагия является адаптивной реакцией и действует как защитный клеточный механизм для стабилизации внутриклеточной среды во время дебюта сосудистых диабетических осложнений [32, 35]. Например, активация аутофагии в ЭКл аорты может уменьшить воспаление в зоне сосудистой стенки, ускорить регенерацию на фоне атеросклероза у крыс с СД, что указывает на то, что аутофагия защищает от сосудистых поражений при СД [36]. Напротив, другой механизм эндотелиального повреждения, вызванного гипергликемией, достигается путём снижения регуляции аутофагии [37]. Обнаружено, что инсулинорезистентность и активация воспалительного ответа могут вызывать аутофагию ЭК, которая запускает прогрессию сосудистых диабетических осложнений [38]. В связи с этим на данный момент пока неясно, может ли активация или инактивация аутофагии ингибировать или способствовать процессу повреждения эндотелия сосудов при СД [36].

Стресс эндоплазматического ретикулаума

ЭР играет ключевую роль в качестве центральной эукариотической мембранной органеллы, отвечающей за синтез и созревание мембранных и секретируемых белков, биосинтез липидов и хранение кальция [2]. Различные патологические клеточные процессы (ишемия, гипоксия, ОС и повышенный синтез белка) приводят к нарушению функции ЭР и создают состояние, характеризующееся как «стресс ЭР», которое приводит к активации сложной сигнальной сети, называемой «ответом на развёрнутые белки» (UPR) [2, 39]. Реакция UPR и стресс ЭР имеют решающее значение для нормального клеточного гомеостаза, а также играют важную роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе при сосудистых осложнениях СД [40]. Стресс ЭР рассматривается как одно из звеньев патогенеза, которое объясняет связь между резистентностью к инсулину и дисфункцией сосудистого эндотелия [39]. Некоторые исследования выявили возможную связь между стрессом ЭР на фоне СД и дисфункцией ЭКл [2].

У мышей с инактивацией PERK-сигнального пути, у которых развивается тяжёлая гипергликемия, наблюдались дефектная пролиферация островков ПЖ и повышенный апоптоз, вызванный стрессом ЭР [2]. Известно, что ожирение – одна из основных причин СД 2 типа, вызывает стресс ЭР в периферических тканях за счёт активации JNK-зависимого серинового фосфорилирования IRS, что приводит к инсулинорезистентности [41]. Повышенный уровень TNF- α в ЭКл провоцирует стресс ЭР, который ингибирует сигнализацию IRS с помощью

механизмов, зависящих от JNK и ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [39]. Также важно отметить, что ингибирование выработки eNOS, которое происходит в условиях хронической гипергликемии и ОС, также может вызывать стресс ЭР в ЭКл [39].

Воспаление

Повышенная воспалительная активация связана с диабетическими сосудистыми осложнениями, в связи с тем, что хроническая гипергликемия может активировать различные пути и провоспалительные факторы, которые вызывают ЭД [1, 2]. Некоторые исследования выявили разрушительное провоспалительное действие NF- κ B, TNF- α и IL-6 на ЭД при СД [15, 42]. Известно, что TNF- α может активировать внутриклеточные сигнальные пути в различных воспалительных сигнальных системах, таких как JNK и ингибитор β -субъединицы киназы ядерного фактора каппа-В (IKK β), что приводит к нарушению действия инсулина [43]. В нормальных условиях инсулин активирует путь PI3K, который фосфорилирует eNOS в Ser 1177 в ЭКл для выработки NO и поддержания нормальной эндотелиальной функции [44]. В состоянии резистентности к инсулину этот механизм нарушается, что приводит к дисбалансу между путями PI3K/PKB и MAPK/(ERK) [1]. Активация пути MAPK может высвобождать воспалительные медиаторы, такие как белок адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), Е-селектин и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), которые могут нарушить нормальную функцию эндотелия [45]. У пациентов с СД наблюдается повышение количества VCAM-1 и ICAM-1 (молекулы адгезии лейкоцитов) в сыворотке крови, что связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [2]. Кроме того, провоспалительные факторы транскрипции NF- κ B, JNK, MAPK, регулируются клеточным окислительно-восстановительным состоянием, и их выработка увеличивается на фоне ОС при СД [11]. Кроме того, уровни VEGF были существенно выше при воспалительной реакции у пациентов с СД и играют важную роль в прогрессии микрососудистых осложнений [46].

Хроническое воздействие глюкоксичности и липотоксичности при СД вызывает провоспалительный фенотип в макрофагах, находящихся или проникающих в жировую ткань и сосудистую сеть [11]. Сосудистый эндотелий может усиливать адгезию лейкоцитов и привлечение воспалительных клеток к артериальной стенке, в первую очередь через хемокин CCL2, тем самым способствуя отложению липидов и облегчая образова-

ние атеросклеротических бляшек [11]. Проатерогенные факторы при ожирении и СД 2 типа, такие как окисленные липиды и ангиотензин II, повышают активность NF-κB и MAPK в ЭКл и способствуют активации провоспалительных цитокинов (например, IL-6), хемокинов (например, CCL2, IL-8), экспрессии молекул адгезии (ICAM-1) и активации индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) [11]. Человеческие аортальные эндотелиальные клетки (HAECs) на фоне гипергликемии продемонстрировали эпигенетические изменения в субъединице p65 гена NF-κB с повышенной экспрессией провоспалительных медиаторов: моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), VCAM-1, ICAM-1 и IL-6 [47].

Заключение

ЭД играет важную роль в патогенезе сосудистых осложнений СД 1 и 2 типов. Ведущим триггером в поражении ЭКл является хроническая гипергликемия, которая в последующем запускает процессы ОС, апоптоза, стресса ЭР и воспаления. Патогенетические звенья возникновения и развития ЭД являются последовательными и синергическими процессами, которые приводят к возникновению макро- и микрососудистых диабетических осложнений. Своевременная диагностика и коррекция патогенетических нарушений уменьшат выраженность и снизят риск возникновения сосудистых осложнений при СД.

Литература

(п.п. 1–5; 7–8; 10–12; 14–47 см References)

6. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Муравьева А.А. Маркеры повреждения гликокаликса при осложнениях сахарного диабета. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; (4): 141. <https://doi.org/10.17513/spno.32783>
9. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции.

Проблемы эндокринологии. 2020; 66(1): 47–55. <https://doi.org/10.14341/probl12212>

13. Воробьева А.П., Быков Ю.В., Батурин В.А., Массоров В.В. Роль гликокаликса в патогенезе осложнений сахарного диабета. *Забайкальский медицинский вестник*. 2024; (2): 80–9. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_2_80

References

1. Yang D.R., Wang M.Y., Zhang C.L., Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1359255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255>
2. Basha B., Samuel S.M., Triggler C.R., Ding H. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: possible involvement of endoplasmic reticulum stress? *Exp. Diabetes. Res.* 2012; 2012(1): 481840. <https://doi.org/10.1155/2012/481840>
3. An Y., Xu B.T., Wan S.R. et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22(1): 237. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01965-7>
4. Tomic D., Shaw J.E., Magliano D.J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022; 18(9): 525–39. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>
5. Bakker W., Eringa E.C., Sipkema P., Van Hinsbergh V.W.M. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell and Tissue Research*. 2009; 335(1): 165–89. <https://doi.org/10.1007/s00441-008-0685-6>
6. Vorobyeva A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Muravyeva A.A. Markers of glycocalyx damage in complications of diabetes mellitus. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education)*. 2023; (4) 141. (In Russian) <https://doi.org/10.17513/spno.32783>
7. Dubsky M., Veleba J., Sojakova D. et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: New Insights. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(13): 10705. <https://doi.org/10.3390/ijms241310705>
8. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 115(10): 1285–95. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
9. Poppyhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D. et al. The role of diabetes mellitus in the occurrence and development of endothelial dysfunction. *Problemy`e`ndokrinologii (Problems of Endocrinology)*. 2020; 66(1): 47–55. (In Russian) <https://doi.org/10.14341/probl12212>
10. Triggler C.R., Ding H. A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010; 4(3): 102–15. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.02.004>
11. Sena C.M., Carrilho F., Seica R.M. “Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes: Targeting Inflammation”, *Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges*, ed. by Lenasi H. London: IntechOpen, 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76994>
12. Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37(9): e108–14. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813>

13. Vorobyova A.P., Bykov Yu.V., Baturin V.A., Massorov V.V. The role of glycocalyx in the pathogenesis of diabetes mellitus diseases. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik (Transbaikalian Medical Bulletin)*. 2024; (2): 80–9. (In Russian) https://doi.org/10.52485/19986173_2024_2_80
14. Hemling P., Zibrova D., Strutz J. et al. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction is alleviated by thioredoxin mimetic peptides through the restoration of VEGFR-2-induced responses and improved cell survival. *Int. J. Cardiol.* 2020; 308: 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.065>
15. Xu S., Ilyas I., Little P.J. et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol. Rev.* 2021; 73(3): 924–67. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096>
16. Scioli M.G., Storti G., D'Amico F. et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6): 1995. <https://doi.org/10.3390/jcm9061995>
17. Liu Z., Hu L., Zhang T. et al. PKC β increases ROS levels leading to vascular endothelial injury in diabetic foot ulcers. *Am. J. Transl. Res.* 2020; 12(10): 6409–21. PMID: 33194039
18. Meza C.A., La Favor J.D., Kim D.H., Hickner R.C. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(15): 3775. <https://doi.org/10.3390/ijms20153775>
19. Evans J.L., Goldfine I.D. A new road for treating the vascular complications of diabetes: So let's step on the gas. *Diabetes*. 2016; 65(2): 346–8. <https://doi.org/10.2337/dbi15-0029>
20. Shenouda S.M., Widlansky M.E., Chen K. et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation*. 2011; 124(4): 444–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506>
21. Idris-Khodja N., Ouerd S., Mian M.O.R. et al. Endothelin-1 overexpression exaggerates Diabetes-Induced endothelial dysfunction by altering oxidative stress. *Am. J. Hypertens.* 2016; 29(11): 1245–51. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw078>
22. Ouerd S., Idris-Khodja N., Trindade M. et al. Endothelin-1 overexpression in type 1 diabetes worsens atherosclerosis and immune cell infiltration via NOX1. *Cardiovasc. Res.* 2021; 117(4): 1144–53. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa168>
23. Liang C.F., Liu J.T., Wang Y. et al. Toll-like receptor 4 mutation protects obese mice against endothelial dysfunction by decreasing NADPH oxidase isoforms 1 and 4. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33(4): 777–84. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.301087>
24. Njeim R., Braych K., Ghadieh H.E. et al. VEGF-A: A novel mechanistic link between CYP2C-derived EETs and nox4 in diabetic kidney disease. *Diabetes*. 2023; 72(7): 947–57. <https://doi.org/10.2337/db22-0636>
25. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* 2008; 295(4): H1377–84. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2008>
26. Shi X., Liu C., Chen J. et al. Endothelial MICU1 alleviates diabetic cardiomyopathy by attenuating nitrative stress-mediated cardiac microvascular injury. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22(1): 216. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01941-1>
27. Broniarek I., Koziel A., Jarmuszkiewicz W. The effect of chronic exposure to high palmitic acid concentrations on the aerobic metabolism of human endothelial EA.hy926 cells. *Pflügers Arch. – Eur. J. Physiol.* 2016; 468(9): 1541–54. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1856-z>
28. Di Bartolo B.A., Chan J., Bennett M.R. et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) protects against diabetes and atherosclerosis in *Apoe*^{-/-} mice. *Diabetologia*. 2011; 54(12): 3157–67. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2308-0>
29. Rao R.V., Ellerby H.M., Bredesen D.E. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. *Cell Death and Differentiation*. 2004; 11(4): 372–80. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401378>
30. Quan Y., Jiang C.T., Xue B. et al. High glucose stimulates TNF α and MCP-1 expression in rat microglia via ROS and NF- κ B pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011; 32(2): 188–93. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.174>
31. Zhang H., Zhang J., Ungvari Z., Zhang C. Resveratrol improves endothelial function: role of TNF α and vascular oxidative stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009; 29(8): 1164–71. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.187146>
32. Shen J., San W., Zheng Y. et al. Different types of cell death in diabetic endothelial dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2023; 168: 115802. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115802>
33. Salemkour Y., Lenoir O. Endothelial Autophagy Dysregulation in Diabetes. *Cells*. 2023; 12(6): 947. <https://doi.org/10.3390/cells12060947>
34. Sruthi C.R., Raghu K.G. Advanced glycation end products and their adverse effects: The role of autophagy. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2021; 35(4): e22710. <https://doi.org/10.1002/jbt.22710>
35. Maiuolo J., Gliozzi M., Musolino V. et al. From Metabolic Syndrome to Neurological Diseases: Role of Autophagy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 651021. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.651021>
36. Liu H., Wang X., Gao H. et al. Physiological and pathological characteristics of vascular endothelial injury in diabetes and the regulatory mechanism of autophagy. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1191426. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1191426>
37. Niu C., Chen Z., Kim K.T. et al. Metformin alleviates hyperglycemia-induced endothelial impairment by downregulating autophagy via the hedgehog pathway. *Autophagy*. 2019; 15(5): 843–70. <https://doi.org/10.1080/15548627.2019.1569913>
38. D'Onofrio N., Prattichizzo F., Marfella R. et al. SIRT3 mediates the effects of PCSK9 inhibitors on inflammation, autophagy, and oxidative stress in endothelial cells. *Theranostics*. 2023; 13(2): 531–2. <https://doi.org/10.7150/thno.80289>
39. Kassan M., Galán M., Choi S.K., Matrougui K. Endoplasmic Reticulum Stress and Microvascular Endothelial Dysfunction in Diabetes. *J. Diabetes Metab.* 2011; 2(9): 108e. <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000108e>
40. Hummasti S., Hotamisligil G.S. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circulation Research*. 2010; 107(5): 579–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.225698>
41. Özcan U., Cao Q., Yilmaz E. et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004; 306(5695): 457–61. <https://doi.org/10.1126/science.1103160>

42. Meyerovich K., Ortis F., Cardozo A.K. The non-canonical NF- κ B pathway and its contribution to β -cell failure in diabetes. *J. Mol. Endocrinol.* 2018; 61(2): F1–6 <https://doi.org/10.1530/jme-16-0183>
43. Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R. et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 2005; 11(2): 191–8. <https://doi.org/10.1038/nm1185>
44. Dimmeler S., Fleming I., Fisslthaler B. et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 1999; 399(6736): 601–5. <https://doi.org/10.1038/21224>
45. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszkowski A. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders. *Mediators of Inflammation.* 2016; 2016(1): 3634948. <https://doi.org/10.1155/2016/3634948>
46. Zhang Q., Fang W., Ma L. et al. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes: A cohort study. *Medicine.* 2018; 97(15): e0415. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010415>
47. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C. et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes.* 2009; 58(5): 1229–36. <https://doi.org/10.2337/db08-1666>

Сведения об авторах:

Быков Юрий Витальевич, канд. мед. наук, доц. каф. анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com

Батурин Владимир Александрович, докт. мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета Минздрава России, e-mail: prof.baturin@gmail.com

Воробьева Анна Павловна, асс. каф. скорой и неотложной медицинской помощи с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, Минздрава России, e-mail: a.v.955@yandex.ru

Массоров Владислав Викторович, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ СК «Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», e-mail: vladislav.massorov@yandex.ru

© Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В.,
УДК 616-093/-098

Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В.

Современные представления о резистоме и перспективы их применения на практике

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, корп. 1

Под резистомом понимают пул генов микробиома, кодирующих механизмы устойчивости к антибиотикам. Результаты исследований резистомы показывают, что в природных микробных популяциях механизмы резистентности эволюционировали миллионы лет, являясь частью адаптивных реакций микробных клеток на стресс. С наступлением эры антибиотиков эволюция резистомов сильно ускорилась в сторону их усложнения и расширения. Изучение резистомы показало наличие множества узких мест в метаболизме резистентных клеток, которые можно использовать для их эрадикации. Предполагается, что в основе быстрого разрастания резистомов лежит горизонтальный перенос генов, поэтому прерывание процессов переноса генов должно лечь в основу борьбы с резистентностью. Особенно интенсивно обмен генов резистомы происходит у бактерий порядка *Enterobacterales*, среди которых немало возбудителей воспалительных осложнений у пациентов медицинских клиник. Самый крупный резервуар генов резистентности – кишечный микробиом, но этот факт пока слабо осознан. Применение пробиотиков и фекальной трансплантации требует разработки критериев эффективности и безопасности. Ведется разработка препаратов, замедляющих трафик генов резистентности в кишечном микробиоме, исследуются возможности эпигенетической регуляции активности генов резистомы.

Ключевые слова: резистом; горизонтальный перенос генов; замедление генного трафика; точки уязвимости в метаболизме; эрадикация; кишечный микробиом; пробиотики; фекальная трансплантация

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Черненькая Т.В. Современные представления о резистоме и перспективы их применения на практике. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 195-205.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.195-205

Участие авторов: концепция, подготовка рукописи к печати – Евдокимова Н.В.; редактирование – Черненькая Т.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Евдокимова Наталья Витальевна, e-mail: env1111@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.01.2025

Принята к печати 20.10.2025

Опубликована 30.06.2026

Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V.

Modern concepts of resistome and prospects for their practical application

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Ploshchad, Moscow, 129090, Russian Federation

The term resistance refers to a set of microbiome genes encoding the mechanisms of antibiotic resistance. The results of the resistome studies show that in natural microbial populations, the mechanisms of resistance have evolved over millions of years, being part of the adaptive responses of microbial cells to stress. With the advent of the antibiotic era, the evolution of resistomes has greatly accelerated towards their complexity and expansion. The study of the resistance showed the presence of many bottlenecks in the metabolism of resistant cells, which can be used for their eradication. It is assumed that the basis for the rapid proliferation of resistomes is horizontal gene transfer, therefore, the interruption of gene transfer processes should form the basis for the fight against resistance. The exchange of resistance genes is especially intense between members of *Enterobacterales*, among which there are many pathogens of inflammatory complications in patients of medical clinics. The largest reservoir of resistance genes is the intestinal microbiome, but this fact is still poorly realized. The use of probiotics and fecal transplantation requires the development of efficacy and

safety criteria. Drugs that slow down the traffic of resistance genes in the intestinal microbiome are being developed, and the possibilities of epigenetic regulation of resistance genes activity are being investigated.

Keywords: resistome; horizontal gene transfer; slowing of gene traffic; points of vulnerability in metabolism; eradication; intestinal microbiome; probiotics; fecal transplantation

For citation: Evdokimova N.V., Chernenkaya T.V. Modern concepts of resistome and prospects for their practical application. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 195-205. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.195-205

Author's contribution: conceived the article and drafted the manuscript – Evdokimova N.V.; editing the text – Chernenkaya T.V. The final version approval, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Natalya V. Evdokimova*, PhD, Senior researcher at the laboratory of Clinical microbiology, Sklifosovsky Research institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russian Federation, e-mail: env1111@yandex.ru

Information about the authors:

Evdokimova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7473-8727>

Chrenenkaya T.V., <https://orcid.org/0000-0002-6167-7117>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 31.01.2025

Accepted 20.10.2025

Published 30.06.2026

Введение

Число видов микроорганизмов, устойчивых к лечебным антибактериальным препаратам, в последние десятилетия достигло такой величины, что в медицинском сообществе заговорили об «эпидемии резистентности». В настоящее время считается, что устойчивость бактерий к антибиотикам реализуется за счет целого комплекса механизмов, что предполагает наличие особого пула генов, кодирующих эти процессы. Бурное развитие омиксных технологий подтолкнуло к появлению нового понятия – резистома, предложенного Wright G.D. в середине 2000-х [1]. Под резистомом стали подразумевать совокупный набор генов бактерий, обеспечивающих состояние резистентности микробных клеток в популяциях. Высокая скорость распространения резистентных штаммов уже на заре эры антибиотиков натолкнула на мысль о возможности непосредственной передачи генетической информации как внутри популяций бактерий, так и между популяциями. И действительно, оказалось, что гены резистентности могут передаваться от одной клетки к другой в результате горизонтального переноса, причем не только в рамках одного вида, но и между клетками разных видов и даже разных родов и семейств. Эта передача генов осуществляется с помощью мобильных генетических элементов, расположенных как на хромосомах, так и на плазмидах. В результате такого генового трафика резистом способен постоянно расширяться, охватывая все новые группы микроорганизмов.

В представленном обзоре мы попытались разобраться в том, насколько далеко продвинулись представления о резистоме за прошедшие годы, в какой степени они оказались полезными в качестве рабочего инструмента при изучении механизмов стремительного распространения устойчивости популяций бактерий к антибиотикам, а также представить, как знания о резистоме можно использовать в медицинской практике.

Что такое резистом

В последние годы внимание научного микробиологического сообщества приковано к изучению огромного и загадочного мира микробиома человека. В процессе изучения микробиома научная терминология пополнилась таким новым понятием, как мобилом – суммарный пул мобильных генетических элементов, составляющий разветвленную сеть, которая включена в генетический аппарат всего микробного сообщества, – в так называемый микробный «супергеном».

Существует два определения резистома – узкое и широкое. В рамках нашего обзора мы воспользуемся узкой трактовкой термина «резистом» и будем понимать под ним совокупность генов микробиома, которые обеспечивают устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам [1–4]. Очевидно, что резервуаром генов резистентности исходно могут являться не только патогенные микроорганизмы, но и виды, обитающие во внешней среде (почва, вода, воздух), многие из которых синтезируют вещества с антибактериальным дей-

ствием. Традиционно считается, что они используют эту способность для подавления роста конкурентов и обладают устойчивостью к этим антибиотикам [5]. Вполне закономерно, что процессы переноса генов резистентности исследованы преимущественно у патогенных видов микроорганизмов (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*) [1, 2, 6].

Более широкое определение резистоста исходит из того, что гены резистоста самым тесным образом связаны с той частью мобилома, который содержит информацию о всех адаптивных механизмах, дающих возможность клеткам бактерий приспосабливаться и выживать в изменяющихся условиях среды обитания [7–9]. Поэтому резистостом можно рассматривать как совокупность генов, работа которых обеспечивает выживание клеток микроорганизмов в любых стрессовых ситуациях. Среди этих механизмов особняком стоят факторы патогенности, необходимые бактериям для поддержания баланса во взаимоотношениях с организмом человека и другими видами микроорганизмов [2].

Горизонтальный перенос генов

Уже считается аксиомой, что в основе быстрого распространения генов резистентности лежит горизонтальный перенос. Он представляет собой движение генов между клетками-соседями, в то время как вертикальный перенос осуществляется от предков к потомкам. При этом могут преодолеваются не только межвидовые, межродовые, но и междоменные границы, и даже возможна передача генетической информации от прокариотов к эукариотам [2]. У прокариот скорость такой генетической трансформации несопоставимо выше скорости клонального (вертикального) переноса. По сути, горизонтальный перенос у прокариот играет ту же роль, что и рекомбинация генов эукариот при половом размножении. Известно, что у микроорганизмов существует три основных способа горизонтального переноса генов: трансформация (природная способность получения экзогенной ДНК из окружающей среды), трансдукция (перенос генов с помощью бактериофагов) и конъюгация (перенос генов от клетки-донора клетке-реципиенту при непосредственном контакте). Показано, что для условно-патогенных микроорганизмов особо важную роль в осуществлении горизонтального переноса генов играют конъюгация и трансдукция, при этом перенос ДНК осуществляется с помощью плазмид, бактериофагов, а также с помощью других интегративных и конъюгативных элементов («ИКЭ» или англ. «ICE» – integrative, conjugative elements) [2, 7]. Если роль плазмид уже давно никем не оспаривается, то относительно ИКЭ нет до-

статочных данных, позволяющих оценить их реальный вклад в горизонтальный перенос генов резистентности. ИКЭ представляют собой группу мобильных генетических элементов, которые обнаружены у большинства таксономических групп бактерий. Предполагается, что эволюционно они являются более молодыми структурами, нежели плазмиды, но частая встречаемость в бактериальном геноме свидетельствует об их заметной подвижности [7]. Иными словами, именно плазмидам и ИКЭ в настоящее время приписывается особая роль в переносе генов резистентности не только в пределах одного вида, но и между клетками разных видов и даже родов [2]. ИКЭ расположены преимущественно на хромосоме клетки донора, как у грамположительных, так и у грамотрицательных бактерий, и они переносятся с помощью конъюгации [2]. Каждый ИКЭ содержит, помимо транспозона (переносимой последовательности), еще и весь аппарат для вырезания, переноса и повторного встраивания в новом участке ДНК. Интересно, что существует гипотеза о том, что «островки патогенности» представляют собой ИКЭ, потерявшие способность к перемещению.

Генетическое сходство клеток донора и реципиента повышает вероятность передачи генов в ходе конъюгации [2]. С другой стороны, структура мобильных элементов определяет характер и интенсивность их передвижения. Так, передача генов бактериофагов ограничивается рамками вида, в то время как плазмиды и ИКЭ преодолевают видовые и даже доменные границы [7].

Мобильные плазмиды

Вклад мобильных плазмид в горизонтальный перенос генетической информации, который осуществляется в ходе конъюгации, настолько велик, что о плазмидах стоит поговорить отдельно.

Чтобы предсказать направление возможных генетических трансформаций с помощью мобильных плазмид, исходно проводили их картирование и определение групп несовместимости по признаку невозможности одновременного нахождения плазмид в одной клетке [2, 10]. Классификация плазмид по степени генетического родства еще только разрабатывается. Параллельно делают попытки систематизировать разные группы ИКЭ [7].

Еще один подход состоит в привязке мобильных элементов к определенным хозяевам (видам бактерий) [2, 10]. Выявлены новые типы плазмид, показано широкое распространение родственных конъюгативных плазмид у членов одного семейства бактерий (до 90% от общего пула плазмид). Оставшиеся приблизительно 10% мобильных плазмид можно обнаружить у представителей разных

порядков. Учитывая общее число мобильных плазмид, являющихся активными игроками процессов переноса внутри семейств, общая вовлеченность микробного сообщества в генетический круговорот представляется уже весьма значительной [10]. Интересно, что привязка плазмид к определенным хозяевам (видо- и родоспецифичность) обнаруживалась у широкого круга прокариот (бактерий и архей). Деление на группы по признаку «хозяина» выявлялось у представителей таких типов, как *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes*, *Cyanobacteria* и *Archaea* и сохранялось при переходе на порядок ниже (на подтипы). Исключение составили представители семейства *Enterobacteriaceae* (порядок *Enterobacterales*), у которых четкие плазмидные кластеры не выделялись, что указывало на встречаемость одних и тех же плазмидных последовательностей у представителей разных родов этого семейства [2]. Иными словами, среди энтеробактерий процесс горизонтального переноса происходит особенно интенсивно. Причину такой интенсивности переноса генов резистентности среди энтеробактерий стоит искать, по-видимому, в совместном обитании в просвете кишечника, где создаются особо благоприятные условия для осуществления конъюгации.

Проблема трудности оценки генетического родства плазмид до настоящего времени не решена, поскольку обилие мобильных элементов в составе плазмид не всегда позволяет выделить «ядерную» (постоянно присутствующую) часть [2]. Тем не менее делаются попытки разработки систем классификации плазмид путем выделения неких плазмидных таксономических единиц (PTU) на основе идентичности нуклеотидных последовательностей [2]. Несмотря на определенную условность выделения, использование PTU позволило оценить встречаемость определенных групп генов резистентности у представителей разных таксономических групп. Изучение распределения PTU среди бактериальных геномов показало, что более 60 % плазмид способны преодолевать видовой барьер, а около 10 % одних и тех же мобильных плазмид встречаются у представителей разных порядков. Также оказалось, что представители трех родов энтеробактерий (*Escherichia*, *Klebsiella* и *Salmonella*) способны обмениваться плазмидами со всеми членами семейства энтеробактерий [2, 10]. Эта эволюционно сформированная особенность, по-видимому, играет важную роль в формировании и распространении полирезистентных штаммов энтеробактерий, выделяемых от пациентов клиник.

В последние годы результаты международных исследований генов резистентности все чаще представляются в виде баз данных, которые ежегодно пополняются

(например, Comprehensive Antibiotic Resistance Database, “CARD”, Макмастерский университет, Онтарио, Канада [11]). В некоммерческих целях доступ к этим базам является открытым.

Природная устойчивость бактерий к антибиотикам

Изучение механизмов устойчивости к антибиотикам штаммов бактерий, населяющих природные местообитания, привело к неожиданным открытиям [12]. Выяснилось, что у этих штаммов, а также у сконструированных мутантных штаммов, выявлены механизмы устойчивости, существование которых до недавнего времени даже не предполагалось. Оказалось, что современные механизмы резистентности являются продолжением древних «протомеханизмов», которые в течение не менее сотен миллионов лет эволюционировали на Земле [13]. В древних погребенных почвах в зоне вечной мерзлоты обнаружены гены резистентности к гликопептидам, беталактамам и тетрациклиновой группе антибиотиков, структурно близкие к генам резистентности современных патогенных штаммов [13]. Есть основание полагать, что многие из них продолжают эволюционировать и в настоящее время как в природных популяциях, так и у патогенных штаммов. В середине 20 века активное введение в лечебную практику антибиотиков и их накопление в окружающей среде привели к росту концентраций антибактериальных соединений, на несколько порядков превышающих уровни содержания их аналогов, существовавшие до этого времени. Это создало условия для интенсивного селективного отбора и сверхбыстрого роста числа резистентных штаммов микроорганизмов. Более того, в ряде исследований было показано, что селекция штаммов с высоким уровнем резистентности происходит в широком диапазоне концентраций – даже при низких сублетальных концентрациях антибиотиков. Более того, если летальные дозы аминогликозидов инициируют мутации в генах одной жизненно важной системы, например рибосом, то при сублетальных дозах инициируются мутации не столь масштабные, но сразу в нескольких точках. Помимо изменений в рибосомах, активируется синтез модифицирующих аминогликозиды ферментов, ингибируются системы транспорта аминогликозидов в клетку [14].

Из имеющихся в настоящее время данных складывается впечатление, что резистентность возникла «случайно», то есть антибиотики (их метаболиты или предшественники) могли выполнять внутри клетки иные разнообразные функции. Примером могут служить гены фермента 2'-N-ацетилтрансферазы бактерий *Providencia*

stuartii. Этот фермент участвует в трансформации пептидогликана клеточной стенки в процессе роста клетки. Оказалось, что аминогликозидные антибиотики структурно близки к субстратам этого фермента, поэтому эти ацетилтрансферазы легко инактивируют аминогликозиды [13, 14].

Мутации, в том числе приводящие к резистентности, происходят стохастически (случайным образом), а потому не поддаются прямому целенаправленному воздействию. Из этого следует, что даже снижение концентрации антибиотика вплоть до его полного удаления не приводит к ощутимому уменьшению числа устойчивых штаммов, что неоднократно пытались осуществить в условиях клиники [15]. Число резистентных штаммов снижается столь медленно, что временный отказ от использования не приводит к восстановлению чувствительности.

Может возникнуть ощущение, что изучение истории эволюционирования древнего резистоста или «проторезистоста» имеет чисто научный интерес. Однако незнание закономерностей эволюционирования резистостомов в природных популяциях микроорганизмов лишает нас возможности оценить перспективы и направленность процессов формирования резистоста в любых микробных популяциях, и «одомашненных» в том числе. Без знания этих закономерностей невозможно создание новых эффективных антибактериальных препаратов, не говоря уже о возможности разрабатывать эффективные методы борьбы с распространением генетических детерминант резистентности среди клинических изолятов, поскольку природный резервуар этих детерминант поистине неисчерпаем [14, 16]. Каким образом и насколько эти гены резистентности трансформируются в определенный фенотип, проходя «через узкое горлышко эпигенетических регуляций», является следующим шагом научных изысканий, к которому еще только приступают [17].

Результаты исследований резистентности природных популяций позволили сделать вывод о том, что антибиотики представляют собой не только оружие в конкурентной борьбе за выживание. Часть из них определенно является сигнальными молекулами, необходимыми для регулирования активности базовых биохимических процессов, определяющих физиологическое состояние микробных клеток и их жизнеспособность. Так, антибиотики регулируют процессы формирования биопленок, то есть непосредственно участвуют в межклеточном взаимодействии [18]. Иными словами, они включены в биосинтетическую, энергетическую и регуляторную составляющие метаболической системы всех клеток популяции. А это значит, что должны существовать способы воздействия на клетки, которые ранее не рассматрива-

лись, вследствие исходно более узкого подхода при оценке роли антибиотиков [12, 19–20].

Представление о том, что приобретение резистентности приводит к появлению новых «точек уязвимости» в метаболической системе бактерий, вызывает в последнее время все больший интерес. Специалистам, занимающимся изучением микробной физиологии, давно известен тот факт, что резистентные штаммы «теряют» в скорости роста по сравнению со своими чувствительными собратьями. У них также снижаются экономические показатели роста, например масса клеток на единицу потребленного субстрата. Из этого возникает вполне разумная мысль о возможности сделать так, чтобы траты на поддержание резистентности стали непомерно большими, и клетки прекращали бы свой рост [19]. Кроме того, можно усилить пагубное действие антибиотика на клетки бактерий, зная уязвимые точки в базовых системах поддержания их жизнеспособности. Например, выяснилось, что у резистентных к аминогликозидам мутантов бактерий происходят изменения в рибосомах, которые влияют на работу систем активного выведения аминогликозидов из клетки [20]. При этом возникает повышенная потребность в ионах магния (точка уязвимости!). Если попытаться создать стойкий дефицит ионов магния, то можно вызвать гибель клеток бактерий.

Резистом кишечника – самый крупный резервуар генов резистентности в организме человека

Кишечный микробиом (а с ним и метаболом, и транскриптом) представляет собой особый биотоп, в котором, как в гигантском котле, происходит трансформация огромного числа клеток микроорганизмов, их генов и метаболитов. Функционирование микробных сообществ кишечника можно исследовать как микромодель эволюции микробного мира, где процессы протекают чрезвычайно интенсивно за счет постоянного притока ростовых субстратов, высокой плотности биомассы клеток и большого видового разнообразия. Именно изучение кишечного микробиома значительно расширило наши представления о том, как реально функционируют микробные сообщества в ускоренном режиме.

К настоящему времени вполне утвердилось представление о том, что кишечный микробиом содержит обширный резистом и является источником генов резистентности для госпитальных штаммов бактерий [21]. Еще в период с 1970 по 1997 гг. в культуре клеток бактериоидов из кишечника здоровых людей были обнаружены гены резистентности к тетрациклину и эритромицину (*tetQ* и *ermF*), а затем у кишечных штаммов *Eggerthella lenta* и *Clostridium innocuum* были выявлены гены рези-

стентности к ванкомицину (*vanB*) [21, 22]. Эти находки привели к активному поиску новых генов резистентности и легли в основу теоретического и экспериментального обоснования того, что кишечный микробиом может нести в себе реальную угрозу, играть роль плацдарма для появления новых резистентных штаммов. Применение антибиотиков закономерно стимулирует рост числа генов резистентности в кишечном микробиоме у людей всех возрастов и разных этнических групп [2, 22]. Отмена антибиотикотерапии приводит к сокращению пула генов резистентности, но не возвращает к исходному состоянию. Иными словами, наблюдаемое накопление генов устойчивости носит односторонний необратимый характер.

Однако вклад конкретных механизмов горизонтального переноса генов остается неизученным. Предполагается, что этот процесс происходит через конъюгацию и трансдукцию, однако детали и масштабы происходящего требуют изучения. Остается неизвестным, каковы реальные возможности горизонтального переноса генов, например, когда перенос становится абсолютно невозможным, а когда может резко ускориться. Выявление схожих генов резистентности у далеко отстоящих друг от друга в таксономическом отношении групп микроорганизмов (например, строгих грамположительных анаэробов и факультативно-анаэробных грамотрицательных палочек), а также наличие сходных мобильных генетических элементов не всегда дает представление о том, в каком направлении и с какой скоростью происходил перенос генов и кто является донором.

Для выявления новых генов резистентности чаще всего применяют *метагеномный функциональный анализ* [21, 23]. Он позволяет подтвердить правильность выбора нуклеотидных последовательностей, которые положительно и составляют часть резистома. Для этого используются конъюгативные разновидности F-плазмид бактерий (фосмиды), которые в клетках бактерий содержатся в единственном экземпляре. В эти плазмиды встраивают случайные клоны генов, выделенные из кишечного микробиома. Культуру векторного организма (например, *E. coli*) помещают на среды с антибиотиками, и при фенотипическом проявлении резистентности в дальнейшем секвенируют участки плазмид клеток *E. coli*, несущие вставки случайных клонов генов, обеспечивших резистентность [23].

Результаты многочисленных исследований показали, что гены резистентности присутствуют у таких типичных представителей нормальной кишечной микрофлоры, как бактерии рода *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* и *Enterococcus*, а также у других многочислен-

ных представителей порядка *Firmicutes*, которые вместе с представителями порядка *Bacteriales* наиболее многочисленны в кишечнике млекопитающих, и человека в том числе [3]. Необыкновенно высокая частота встречаемости генов резистентности была выявлена у грамотрицательных факультативно-анаэробных бактерий порядка *Enterobacterales*, которые представляют собой достаточно немногочисленную, однако физиологически активную группу обитателей кишечника. Именно к этой группе микроорганизмов относятся наиболее опасные возбудители гнойно-септических осложнений у пациентов медицинских стационаров (например, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*) [23, 3].

Для оценки клинической значимости клонов генов резистентности пытаются использовать системы классификаций, основанные на «приверженности» того или иного клона к определенному хозяину (виду бактерий) или спектру хозяев [3]. «Географическая» классификация, как полагают исследователи, более удобна с практической точки зрения.

Необходимо особо сказать о методических трудностях, препятствующих созданию объективной картины микробиома кишечника. Одним из основных методических ограничений является несоответствие состава пристеночного и просветного микробных сообществ кишечника. Прямой отбор образцов слизистой представляет собой более сложную и травматичную процедуру, однако именно пристеночные микроорганизмы формируют более стабильные сообщества, во многом определяющие характер взаимоотношений организма человека и его микробиома. Обнаруживаемые несоответствия в строении пристеночных и просветных микробиомов оказались столь велики, что заставляют разрабатывать новые методы прямого отбора образцов пристеночной микрофлоры и производить соответствующую коррекцию данных, используя оба подхода [3].

Особо стоит сказать и об ограничениях, которые пока не удалось преодолеть при исследовании кишечного резистома. Участки генома, в которых находятся предполагаемые гены резистентности и соответствующие им подвижные генетические элементы, не столь велики и многочисленны. Это приводит к большому разбросу данных в процессе сшивки участков ДНК с помощью той или иной биоинформационной программы. С этим, в частности, связано несовпадение результатов исследований генов резистентности даже для хорошо изученных видов бактерий, полученных в разных лабораториях [3]. Полная картина того, как работают гены резистома, отсутствует и в силу множественности механизмов резистентности, а также разбросанности (неконсоли-

дированного расположения) генов резистентности в геноме бактерий. Это связано, прежде всего, со встроенностью механизмов резистентности в общую сеть биохимических процессов, обеспечивающих выживание и рост бактериальных клеток.

Некоторые медико-социальные аспекты, влияющие на распространение генов резистентности

В условиях медицинских стационаров к ускоренному накоплению генов резистентности, очевидно, приводит активное использование антибиотиков в лечебной практике. Интенсивность этого процесса зависит от выбранного препарата или группы препаратов, формы и дозы введения, продолжительности терапии [1, 24]. Так, использование ко-тримоксазола для профилактики воспалительных заболеваний у гематологических больных приводило к значительно большему накоплению генов резистентности по сравнению с терапией ципрофлоксацином [24]. Наличие сопутствующих патологий и связанная с этим специфическая терапия влияют не только на скорость накопления генов резистентности, но и на экспрессию этих генов [3]. Особенно убедительно показано влияние на резистом патологий, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника (диабет 2 типа, цирроз печени, ожирение, синдром раздраженного кишечника). При этих патологиях обнаруживают увеличение и активацию генов резистомы [3–5]. По-видимому, воспалительные заболевания кишечника приводят к накоплению видов бактерий, являющихся носителями этих генов и плазмид. Ускорение процессов накопления генов резистентности наблюдается и у пациентов с колоректальным раком [3]. Более того, вся история контактов с антибактериальными препаратами, а также наличие сопутствующих патологий воспалительного характера оказывают порой катастрофическое влияние на резистом кишечника человека. Интересно, что терапия противовирусными препаратами со статическим действием также ускоряла накопление генов резистентности и усиливала горизонтальный перенос этих генов [3–5].

Среди рекордсменов по вовлеченности в передачу генов резистентности, как мы уже упоминали, неизменно отмечают представителей порядка *Enterobacterales*, у которых обилие генов резистентности позволяет им выживать в условиях антибактериального прессинга и формировать, пусть и измененную, но все же колонизационную резистентность, препятствуя тем самым проникновению другой, с большим патогенным потенциалом, микрофлоры (сальмонеллы, шигеллы, энтеровирусы и т.д.) [3]. Предположение о поддержании определенного уровня

колонизационной резистентности с помощью механизмов антибиотикорезистентности делается и в отношении бактерий рода *Enterococcus*, активное участие которых в приобретении генов резистентности привело к взрывному росту ванкомицин-резистентных штаммов (VRE). VRE вошли в число ведущих возбудителей госпитальных инфекций в последние два десятилетия. Исследование генетической структуры популяций энтерококков показало высокую частоту генных хромосомных рекомбинаций, а также высокую частоту встречаемости генов мобильных генетических элементов, которые участвуют в регуляции жизненных циклов этих популяций [25, 3]. В модельных опытах на гнотобиотических мышах была показана реальная возможность транзита генов *vanB2* из клеток *Clostridium symbiosum* в клетки *Enterococcus faecalis* и *E. faecium* [25]. Варианты близких по строению к *vanA* генов резистентности, помимо энтерококков, были обнаружены у почвенных бактерий рода *Paenibacillus* [25]. Такие находки среди неблизких групп бактерий указывают на достаточно высокую частоту горизонтального переноса в условиях пребывания в одной экологической нише и высокой вероятности близкого контакта [3].

Среди прямых факторов ускорения циркуляции резистентных штаммов стоит упомянуть использование антибиотиков в животноводстве, откуда они потом попадают в продукты питания (мясные, молочные), а также загрязнение окружающей среды стоками (животноводческими и городскими) [26, 27]. В настоящее время также активно изучаются процессы глобального распространения генов резистентности по странам и континентам как результат разнообразных миграционных потоков и путешествий населения [6, 27–30].

Образ жизни, диета, двигательная активность, очевидно, также очень важны. Во многих исследованиях показано, что грудное вскармливание младенцев способствует формированию микробных сообществ, защищающих от ранней колонизации кишечника энтеробактериями, среди которых высока доля носителей генов резистентности [3, 28]. Другим общеизвестным примером является тот факт, что присутствие растительных волокон в рационе человека любого возраста приводит к сокращению числа представителей порядка *Enterobacterales*, бактерий рода *Enterococcus*, а с ними – числа генов резистентности и способных к горизонтальному переносу подвижных плазмид [3, 29]. Наследственный фактор, предрасположенность к определенным нарушениям в работе иммунной системы, несомненно, оказывает влияние. По некоторым данным, участие наследственного фактора можно предполагать с 25%-ной вероятностью [27].

Пробиотики и фекальная трансплантация

Очевидно, что удачно подобранная антибактериальная терапия может привести к снижению численности носителей генов резистентности, вплоть до полного их удаления. Остается открытым вопрос о том, как масштабные изменения, возникшие в результате применения антибактериальных препаратов, влияют на число и подвижность мобильных генетических элементов, а также на скорость горизонтального переноса генов – всего того, что может ускорить последующее распространение генов резистентности.

Для нормализации состава микробиоты кишечника и вытеснения патогенной кишечной микрофлоры уже давно используют пробиотики (живые лиофилизированные культуры «полезных» бактерий, например бифидобактерий, лактобактерий, кишечной палочки и др.), а также пребиотики – их ростовые субстраты [31, 32].

Для лечения псевдомембранозного колита, вызванного штаммами *Clostridium difficile*, продуцирующими токсины (по новой номенклатуре – *Clostridioides difficile*), нередко весьма эффективно применяют фекальную трансплантацию от здоровых доноров. При применении фекальной трансплантации рядом исследователей было показано достоверное снижение числа генов устойчивости [33]. По-видимому, способность сообщества микроорганизмов заселять новое местообитание заведомо выше, чем у отдельных видов организмов [3]. Результаты использования фекальной трансплантации во многом инициировали разработку препаратов на основе искусственно сконструированных микробных сообществ. Предполагается, что с их помощью удастся избежать рисков заноса скрытых инфекций, а также добиться точно запрограммированного влияния на микробное сообщество кишечника [33].

Продолжаются исследования возможностей воздействия пробиотиков на профиль резистомы кишечника, и по мере накопления данных растет скептицизм одних исследователей при сохранении оптимизма других [31, 32, 3]. Скептики справедливо отмечают основную трудность – отсутствие четких представлений о том, какие свойства культур пробиотиков способствуют активной колонизации ими кишечника, не говоря уже о последующем успешном вытеснении ими нежелательной патогенной микрофлоры.

Уже в ходе внедрения пробиотиков в лечебную практику, помимо оценки колонизационной активности культур пробиотиков, возникли серьезные опасения относительно безопасности этих культур. Первоначально факт природной устойчивости культур пробиотиков из груп-

пы продуцентов молочной кислоты (представители родов *Lactobacillus*, *Bacillus* и *Enterococcus*) расценивался как положительный, поскольку позволял использовать их параллельно с антибиотиками или сразу после окончания курса антибиотикотерапии. Обнаружение конъюгативных плазмид, несущих гены резистентности у молочнокислых бактерий, выделенных из сыра и других молочнокислых продуктов, заставило задуматься о высокой вероятности передачи генов резистентности от пробиотиков эндогенной микрофлоре человека в процессе проводимой терапии [3, 32, 34]. В лабораторных экспериментах на мышах была показана возможность передачи генов устойчивости к тетрациклину и эритромицину энтерококкам от лактобактерий [3, 34]. Также оказалась возможной обратная передача генов резистентности к тетрациклину от энтерококков к лактобактериям [35].

Недавние метагеномные исследования показали наличие генов устойчивости, расположенных на мобильных элементах, выделенных из молочных и мясных продуктов питания [35, 36]. Исследование 579 изолятов 12 видов культур пробиотиков показало широкое распространение генов резистентности, например, соотношение изолятов, содержащих и не содержащих гены устойчивости, составило [35]: *Bifidobacterium animalis* (65/0), *Lactiplantibacillus plantarum* (18/194), *Lactobacillus delbrueckii* (1/40), *Lactobacillus helveticus* (2/64), *Lactococcus lactis* (74/5), *Leuconostoc mesenteroides* (4/8), *Levilactobacillus brevis* (1/46), *Streptococcus thermophilus* (4/19). При этом у 66 % изолятов, содержащих гены резистентности, хотя бы один ген входил в состав генетических мобильных элементов, что свидетельствовало о высокой вероятности участия этих генов в горизонтальном переносе [35]. Следует отметить, что не было обнаружено генов резистентности, ассоциированных с фагами (о такой опасности много говорили).

Следует подчеркнуть, что оценка вероятности горизонтального переноса генов и связанных с ним рисков расширения кишечного резистомы за счет поступления мобильных генов резистентности вместе с пробиотиками требует знания тонких механизмов регуляции, которым мы пока не обладаем. Обнаружение генов резистентности у культур пробиотиков не является достаточным основанием для запрещения использования данных культур. Отсутствие любых вариантов мобильных элементов вкупе с доказательством их способности к перемещению уже является веским основанием для исключения возможных рисков. Требуется дальнейшая разработка критериев безопасности, особенно рисков непрямого воздействия, оценка соотношения возможных рисков и клинической эффективности.

Новейшие омиксные технологии и перспективы практического применения результатов исследования резистоста человека

Для воссоздания реальной картины того, как микробиом взаимодействует с организмом человека, на пороге 21 века появились новые методы изучения нативной ДНК, которые позволили исследовать пространственную структуру генома живых организмов. Эти методы начали применять для изучения генома человека, животных, растений, вирусов и бактерий [36]. Среди новых методов стоит упомянуть Hi-C метод геномного анализа, с помощью которого исследуются пространственные конформации хромосом, создаются карты вероятности близких пространственных контактов участков ДНК, что является, по сути, начальным этапом воссоздания пространственного строения ДНК, или создание так называемой 3D-геномики [36, 37]. В настоящее время активно исследуются близко расположенные в пространстве участки генов (спиралей ДНК), которые формируют так называемые «топологически ассоциированные домены» (устойчивые пространственные структуры) [37].

В микробиомных исследованиях метод Hi-C используют, в том числе, для того, чтобы из сложной смеси всей совокупности геномов разных видов, штаммов, а также плазмид и других подвижных элементов адекватно выделить каждый компонент. Процесс запущен, но далек от завершения. Зная пространственную организацию цепей ДНК, структуру хромосомных взаимодействующих доменов, можно выявлять новые гены резистентности, их принадлежность к тому или иному структурному мобильному генетическому элементу, а значит, и изучать реальный горизонтальный перенос генов, осуществляемый между конкретными штаммами [37]. Успешное использование этого подхода при изучении хромосом эукариот позволяет надеяться на его успешное применение и в микробиомных исследованиях.

Попробуем сформулировать некоторые аспекты наших представлений о резистосте, которые имеют определенную ценность с точки зрения медицинской практики. Во главу угла при разработке новых подходов для борьбы с распространением резистентных штаммов в медицинских стационарах, помимо выполнения уже имеющихся программ рационального использования антибиотиков и санитарно-эпидемиологического контроля, необходимо попытаться использовать результаты изучения процессов формирования кишечного резистоста. Учитывая все вышеизложенное, становится очевидной причина малой эффективности попыток преодоления резистентности путем воздействия на единичную ми-

шень (конкретный вид бактерий), игнорируя особенности функционирования микробных сообществ человека в целом. Задача ликвидации патогенных штаммов микроорганизмов должна решаться комплексно с использованием эколого-эволюционного подхода, при котором под прицел берется не только конкретный микроорганизм, но и тот пул микроорганизмов, который является резервуаром генов резистентности. Необходимо учитывать возможные узкие места в физиологии резистентных микроорганизмов, позволяющие разрабатывать препараты, применение которых затормозит рост клеток нежелательных популяций бактерий. В настоящее время уже ведутся исследования по разработке препаратов, обладающих свойством ингибировать конъюгацию, транспорт антибиотика в клетку, ведется поиск безопасных для человека соединений, снижающих частоту мутаций в бактериальном геноме или ускоряющих деградацию чужеродной ДНК [18]. Учитывая опыт применения фекальной трансплантации, разрабатываются искусственные микробные сообщества (по сути, комплексные пробиотики), которые призваны поддерживать видовое разнообразие не только как залог стабильности, но и как барьер для распространения генов резистентности путем сдерживания роста носителей этих генов, которые, как хорошо известно, в здоровых микробных сообществах входят в группу редко встречающихся. В настоящее время для ослабления возможного воздействия антибиотиков на кишечный микробиом исследуются новые оральные ферментные препараты, снижающие концентрацию антибиотиков в кишечнике без значимого изменения уровня антибиотика в плазме крови (фермент рибаксамаза) [18]. Как следует из приведенных результатов исследований, в борьбе с эпидемией резистентности основные усилия следует направить не столько на решение задачи избавления от конкретного вида, сколько на создание условий, при которых распространение генов резистентности было бы практически невозможно.

Заключение

Что же показали исследования резистоста? Было обнаружено, что резистентность не является простым следствием введения в лечебную практику препаратов с антибактериальным действием. Она формировалась миллионы лет и была направлена на повышение выживаемости природных микробных популяций в меняющихся условиях среды обитания. Резистентность к антибиотикам базируется на механизмах, которые, по сути, возникли как продукт адаптации к стрессовым воздействиям среды обитания. Представшая перед исследователями картина оказалась много сложнее, чем казалось ранее. Изме-

нения в микробных сообществах под влиянием антибиотиков носят необратимый характер, а потому особенно опасны. Под необратимостью следует понимать невозможность восстановления исходной структуры микробных сообществ (какой она была до взаимодействия с антибиотиком). Иными словами, расширение резистомы происходит при любом контакте с антибактериальными препаратами, попадающими в организм человека. Кишечный резистом, является самым крупным резервуаром генов резистентности в организме человека и животных, который потом «используется» для создания новых резистентных штаммов.

Исследование резистомы помогло понять реальную картину и географию распространения генов резистентности, движущую силу и перспективы этого распространения. Было показано, что роль локомотива столь быстрого расплозания генов резистентности играет горизонтальный перенос генов в популяциях бактерий. Стало очевидным, что именно торможение горизонтального переноса должно лечь в основу разработки новых методов борьбы с распространением устойчивости к антибактериальным препаратам.

Исследования резистомы позволили взглянуть на проблему антибиотикорезистентности с точки зрения микробной физиологии. Об ухудшении ростовых характеристик резистентных штаммов бактерий, связанных с необходимостью тратить немалые ресурсы на нейтрализацию губительного воздействия антибиотика (снижение скорости роста, высокие затраты на поддержание жизнеспособности), было известно еще в последней чет-

верти 20 века. Однако изучение резистомы показало наличие широкого спектра конкретных узких мест в метаболизме устойчивых клеток, которые можно использовать для ликвидации нежелательных штаммов. В настоящее время уже начаты исследования по применению в лечебной практике этих точек уязвимости.

Арсенал лечебных средств для борьбы с резистентными штаммами микроорганизмов в настоящее время крайне невелик. Обоснованное применение антибактериальных препаратов, соблюдение санитарно-эпидемиологических мероприятий, направленных на прерывание возможных путей передачи носителей генов резистентности, – это все, на что можно рассчитывать в настоящее время. Результаты применения пробиотиков и фекальной трансплантации пока остаются неоднозначными, поскольку данные подходы используются почти вслепую, без точного знания того, как поведут себя привнесенные культуры микроорганизмов у конкретного пациента. Также существует проблема скрытого присутствия генов резистентности в культурах пробиотиков.

Выявление генов резистентности, изучение механизмов их трансформации, а также путей передачи является первым шагом на пути создания системы защиты от их распространения. В перспективе возможность регуляции активности генов, кодирующих механизмы резистентности, может явиться следующим шагом в борьбе с резистентными штаммами микроорганизмов. В настоящее время уже ведется разработка новых лечебных препаратов, направленных на торможение процессов передачи генов резистентности в кишечном микробиоме.

Литература / References

1. Fredriksen S., de Warle S., van Baarlen P. et al. Resistome expansion in disease-associated human gut microbiomes. *Microbiome*. 2023; 11(1): 166. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01610-1>
2. Redondo-Salvo S., Fernández-López R., Ruiz R. et al. Pathways for horizontal gene transfer in bacteria revealed by a global map of their plasmids. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 3602. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17278-2>
3. Crits-Christoph A., Hallowell H.A., Koutouvalis K., Suez J. Good microbes, bad genes? The dissemination of antimicrobial resistance in the human microbiome. *Gut Microbes*. 2022; 14(1): 2055944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2055944>
4. Brinkac L., Voorhies A., Gomez A., Nelson K.E. The Threat of Antimicrobial Resistance on the Human Microbiome. *Microb. Ecol.* 2017; 74(4): 1001–8. <https://doi.org/10.1007/s00248-017-0985-z>
5. MacLean R.C., San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science*. 2019; 365(6458): 1082–3. <https://doi.org/10.1126/science.aax3879>
6. Manaia C.M. Assessing the Risk of Antibiotic Resistance Transmission from the Environment to Humans: Non-Direct Proportionality between Abundance and Risk. *Trends Microbiol.* 2017; 25(3): 173–81. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.11.014>
7. Botelho J., Schulenburg H. The Role of Integrative and Conjugative Elements in Antibiotic Resistance Evolution. *Trends Microbiol.* 2021; 29(1): 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.011>
8. Bombaywala S., Purohit H.J., Dafale N.A. Mobility of antibiotic resistance and its co-occurrence with metal resistance in pathogens under oxidative stress. *J. Environ. Manage.* 2021; 297: 113315. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.113315>
9. Dias M.F., da Rocha Fernandes G., Cristina de Paiva M. et al. Exploring the resistome, virulome and microbiome of drinking water in environmental and clinical settings. *Water Res.* 2020; 174: 115630. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115630>
10. Garcillán-Barcia M.P., Redondo-Salvo S., de la Cruz F. Plasmid classifications. *Plasmid*. 2023; 126: 102684. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2023.102684>
11. Smith K.W., Alcock B.P., French S. et al. A standardized nomenclature for resistance-modifying agents in the Comprehensive Antibiotic

- Resistance Database. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11(6): e02744-23. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02744-23>
12. Laborda P., Gil-Gil T., Martínez J.L., Hernando-Amado S. Preserving the efficacy of antibiotics to tackle antibiotic resistance. *Microb. Biotechnol.* 2024; 17(7): e14528. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14528>
 13. Agudo R., Reche M.P. Revealing antibiotic resistance's ancient roots: insights from pristine ecosystems. *Front. Microbiol.* 2024; 15: 1445155. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1445155>
 14. Wistrand-Yuen E., Knopp M., Hjort K. et al. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 1599. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04059-1>
 15. Sundqvist M., Geli P., Andersson D.I. et al. Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(2): 350–60. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp387>
 16. Christaki E., Marcou M., Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J. Mol. Evol.* 2020; 88(1): 26–40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>
 17. Barcan A.S., Barcan R.A., Vamanu E. Genomic Insights into Bacterial Antimicrobial Resistance Transmission and Mitigation Strategies. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2025; 26(12): 1859–81. <https://doi.org/10.2174/013892010304596240629102419>
 18. Singh S., Verma N., Taneja N. The human gut resistome: Current concepts & future prospects. *Indian J. Med. Res.* 2019; 150(4): 345–58. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1979_17
 19. Sandegren L., Lindqvist A., Kahlmeter G., Andersson D.I. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62(3): 495–503. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn222>
 20. Moon E.C., Modi T., Lee D.D. et al. Physiological cost of antibiotic resistance: Insights from a ribosome variant in bacteria. *Sci. Adv.* 2024; 10(46): eadq5249. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adq5249>
 21. McInnes R.S., McCallum G.E., Lamberte L.E., van Schaik W. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. *Curr. Opin. Microbiol.* 2020; 53: 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.02.002>
 22. Reyman M., van Houten M.A., Watson R.L. et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat. Commun.* 2022; 13(1): 893. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28525-z>
 23. Boolchandani M., Patel S., Dantas G. “Functional Metagenomics to Study Antibiotic Resistance”, *Antibiotics. Methods in Molecular Biology*, ed. by Sass P. New York: NY Humana Press, 2017; 1520: 307–29. ISBN: 978-1-4939-6634-9. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6634-9_19
 24. Willmann M., Vehreschild M.J.G.T., Biehl L.M. et al. Distinct impact of antibiotics on the gut microbiome and resistome: a longitudinal multicenter cohort study. *BMC Biol.* 2019; 17(1): 76. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0692-y>
 25. Ji T., Wang W., Wang L. et al. Development and application of a rapid visual detection technique for VanA gene in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *mSphere*. 2024; 9(10): e00666-24. <https://doi.org/10.1128/msphere.00666-24>
 26. Sun J., Liao X.P., D'Souza A.W. et al. Environmental remodeling of human gut microbiota and antibiotic resistome in livestock farms. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 1427. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15222-y>
 27. Le Roy C.I., Bowyer R.C.E., Carr V.R. et al. Host genetic and environmental factors shape the human gut resistome. *bioRxiv. Preprint*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.18.092973>
 28. Pärnänen K., Karkman A., Hultman J. et al. Maternal gut and breast milk microbiota affect infant gut antibiotic resistome and mobile genetic elements. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 3891. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06393-w>
 29. Qiu Q., Wang J., Yan Y. et al. Metagenomic Analysis Reveals the Distribution of Antibiotic Resistance Genes in a Large-Scale Population of Healthy Individuals and Patients With Varied Diseases. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 590018. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.590018>
 30. D'Souza A.W., Boolchandani M., Patel S. et al. Destination shapes antibiotic resistance gene acquisitions, abundance increases, and diversity changes in Dutch travelers. *Genome Med.* 2021; 13(1): 79. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00893-z>
 31. Bang W.Y., Ban O-H., Lee B.S. et al. Genomic-, phenotypic-, and toxicity-based safety assessment and probiotic potency of *Bacillus coagulans* IDCC 1201 isolated from green malt. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2021; 48(5–6): kuab026. <https://doi.org/10.1093/jimb/kuab026>
 32. Montassier E., Valdés-Mas R., Batard E. et al. Probiotics impact the antibiotic resistance gene reservoir along the human GI tract in a person-specific and antibiotic-dependent manner. *Nat. Microbiol.* 2021; 6(8): 1043–54. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00920-0>
 33. Langdon A., Schwartz D.J., Bulow C. et al. Microbiota restoration reduces antibiotic-resistant bacteria gut colonization in patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection from the open-label PUNCH CD study. *Genome Med.* 2021; 13(1): 28. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00843-9>
 34. Selvin J., Maity D., Sajayan A., Kiran G.S. Revealing antibiotic resistance in therapeutic and dietary probiotic supplements. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 22: 202–5. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.007>
 35. Tóth A.G., Judge M.F., Nagy S.Á. et al. A survey on antimicrobial resistance genes of frequently used probiotic bacteria, 1901 to 2022. *Euro Surveill.* 2023; 28(14): 2200272. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.14.2200272>
 36. Marbouty M., Koszul R. “Metagenomes Binning Using Proximity-Ligation Data”, *Hi-C Data Analysis. Methods in Molecular Biology*, ed. By Bicciato S., Ferrari F. New York: NY Humana Press, 2022; 2301: 163–81. ISBN: 978-1-0716-1390-0. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1390-0_8
 37. Du Y., Sun F. HiCBin: binning metagenomic contigs and recovering metagenome-assembled genomes using Hi-C contact maps. *Genome Biol.* 2022; 23(1): 63. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02626-w>

Сведения об авторах:

Евдокимова Наталья Витальевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Черенькая Татьяна Витальевна, канд. мед. наук, зав. лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы