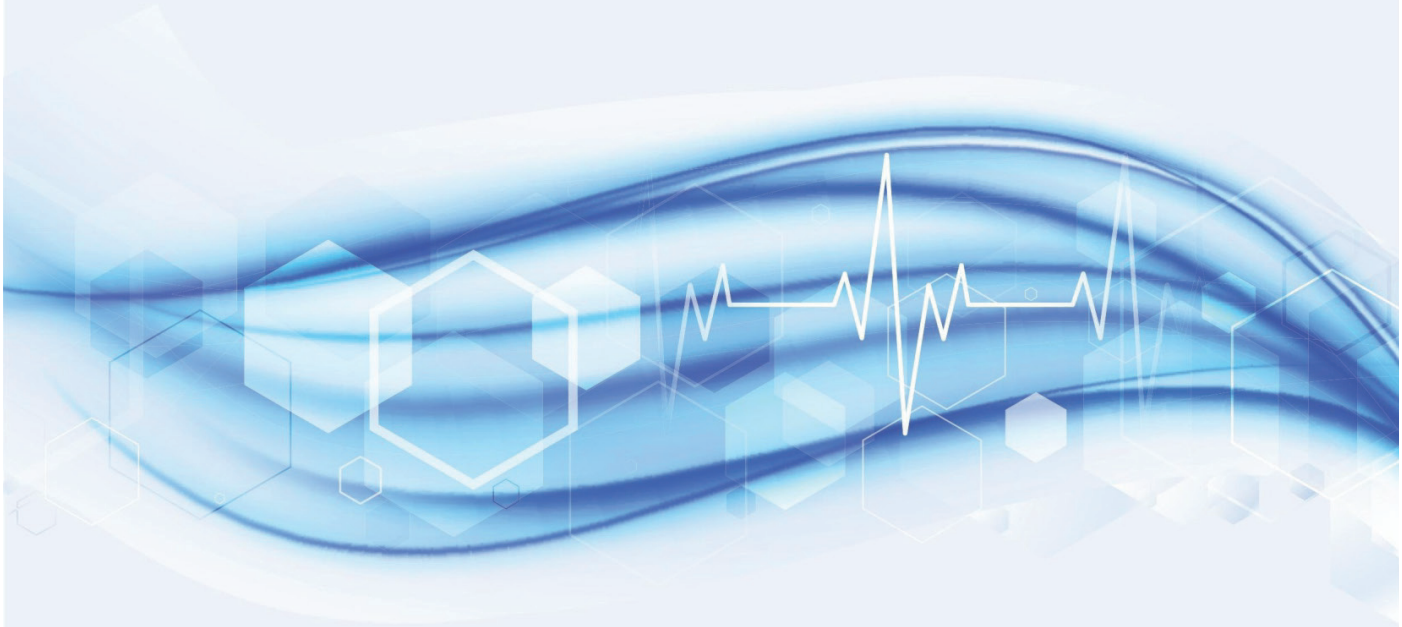
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЗАБАЙКАЛЬСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОФИЗИОЛОГОВ



# Сборник статей «III научно-практической конференции: «Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики в рамках мероприятий Года»

ЧИТА – 2026

УДК 616-092(063)
ББК 52

Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием: «III научно-практической конференции: «Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики в рамках мероприятий Года», 17-18 сентября 2026 года, г. Чита [Электронный ресурс]: сборник научных статей.

Под общей ред. Н.В. Ларёвой; Читинская государственная медицинская академия. - Электрон. текстовые дан. - Чита: РИЦ ЧГМА, 2026. - диск (CD-ROM) - Мин. систем. требования: IBM PS 100 МГц; 1,9 Мб RAM; Windows XP; Adobe Reader

**ISBN 978-5-904934-84-2**

Сборник содержит статьи патофизиологов Читинской государственной медицинской академии, медицинских организаций Забайкальского края и других регионов России, посвященные актуальным проблемам патофизиологии.

Сборник адресован научным работникам, врачам всех специальностей, студентам, ординаторам и аспирантам медицинских вузов.

**Ответственный за выпуск:** профессор кафедры патологической физиологии, доктор медицинских наук **Фефелова Елена Викторовна**

Оригинал-макет подготовлен редакционно-издательским центром ЧГМА, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39-а тел./факс: 8 (3022) 35-43-24/8 (3022) 32-30-58 e-mail: pochta@chitgma.ru
Техническое редактирование и верстка: Никифорова Э.О.
Подписано к использованию 08.09.2026
Объем 2,75 Mb
Электронное издание на CD-ROM, 12 см, цв.,
Тираж 20 экз.
ISBN 978-5-904934-84-2

© ЧГМА, 2026

**Уважаемые коллеги, дорогие друзья!**



Тематика конференции и представленных в сборнике работ отражает ключевые направления современной патофизиологии и клинической лабораторной диагностики, объединённые общей методологической парадигмой – пониманием организма как единой клеточно-гуморальной системы защиты, в которой иммунитет и гемостаз представляют собой неразрывно связанные функциональные звенья. Эта концепция, развиваемая читинской научной школой патофизиологов на протяжении нескольких десятилетий, получила убедительное подтверждение в работах, представленных на конференции.

Сборник включает статьи, отражающие широкий спектр фундаментальных и прикладных исследований — от изучения тонких молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и гемостаза до разработки новых подходов к диагностике, прогнозированию и персонализированной терапии социально значимых заболеваний. Авторский коллектив представлен как сотрудниками Читинской государственной медицинской академии, так и учёными из различных регионов России и зарубежья, что подчёркивает высокий интерес к проблематике конференции и её актуальность для международного научно-медицинского сообщества.

Особого внимания заслуживают исследования, посвящённые патогенезу COVID-19, в которых на основе обширного клинического материала убедительно показана ключевая роль иммунотромботических механизмов в развитии фатальных осложнений. Работы, выполненные в отделении реанимации и интенсивной терапии ЧГМА, не только вносят вклад в понимание патофизиологии новой коронавирусной инфекции, но и открывают новые перспективы для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения коагулопатии.

Существенное место в сборнике занимают исследования в области аутоиммунной патологии, в частности хронического аутоиммунного тиреоидита. Представленные работы раскрывают новые аспекты дисрегуляции субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, роли иммунных контрольных точек и цитокинового профиля в развитии и прогрессировании заболевания. Эти данные имеют прямое клиническое значение для совершенствования диагностики и персонализации терапии.

Традиционно сильным направлением исследований читинских патофизиологов является изучение системы гемостаза в норме и патологии. В сборнике представлены как фундаментальные работы, посвящённые механизмам регуляции свёртывания крови, так и прикладные исследования, рассматривающие нарушения гемостаза при ишемической болезни сердца, ишемическом инсульте, сахарном диабете, сепсисе и других заболеваниях. Особый интерес вызывают работы, демонстрирующие взаимосвязь между состоянием мукозального иммунитета и системным гемостатическим потенциалом организма, что развивает новое научное направление -концепцию локального физиологического иммунотромбоза слизистых.

Значительный блок публикаций посвящён проблеме синдрома диабетической стопы, объединяющей исследования патофизиологических механизмов микро- и макроангиопатий, методов диагностики и прогнозирования риска развития осложнений. Представлены результаты изучения генетической предрасположенности, системных нарушений микроциркуляции и современных

методов инструментальной диагностики.

Онкологическое направление представлено работами, анализирующими профиль иммунных контрольных точек в опухолевом микроокружении при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы и колоректального рака. Эти исследования открывают пути к персонализированной иммунотерапии на основе детального фенотипирования опухолевого иммунного микроокружения.

Сборник также включает работы по экспериментальной патологии, в которых на адекватных моделях изучаются патогенетические механизмы ревматоидного артрита, гипергомоцистеинемии, психоэмоционального стресса и других состояний. Экспериментальные исследования, выполненные с соблюдением высоких этических стандартов и современных методологических подходов, обеспечивают надёжную основу для трансляции полученных результатов в клиническую практику.

Многообразие представленных тем, междисциплинарный подход и высокая практическая значимость исследований отражают современные тенденции развития медицинской науки, направленные на интеграцию фундаментальных знаний и персонализированных подходов к диагностике, лечению и профилактике заболеваний.

Выражаю искреннюю благодарность всем участникам конференции за их вклад в развитие отечественной и мировой патофизиологии. Надеемся, что представленные в сборнике материалы будут полезны научным работникам, врачам всех специальностей, студентам, ординаторам и аспирантам медицинских вузов, послужат стимулом для новых исследований и внедрения полученных результатов в практическое здравоохранение.

Уважаемые коллеги, друзья, ученики дерзайте! Успехов Вам!

С уважением, профессор Н.Н.Цыбиков

**УДК: 616.441-002-071-092**

Бабинский В.В., Шишлянникова Д.А., Писаев Ю.С., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н.

# СУБПОПУЛЯЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЭФФЕКТОРНЫХ Т-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, Россия***

**Резюме.** Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является одной из ведущих причин гипотиреоза и моделью органоспецифического аутоиммунного поражения щитовидной железы. Целью работы было оценить количественные показатели субпопуляций CD4+ Т-клеток (включая Th17 и Treg) и эффекторных CD8+ Т-клеток (Tc1) у пациентов с различными клиническими формами ХАИТ по сравнению с условно здоровыми лицами. Проведено одноцентровое поперечное сравнительное исследование четырёх групп по 35 человек (контроль, носители антител к тиреопероксидазе без нарушения функции щитовидной железы, субклинический гипотиреоз, манифестный ХАИТ) с выполнением стандартных гормональных и аутоиммунных тестов и многоцветной проточной цитометрии. Показано, что у носителей АТ к ТПО без нарушения функции щитовидной железы отмечается повышение числа Treg на фоне снижения Th17 по сравнению с контролем, тогда как при манифестном ХАИТ сохраняется снижение Th17 при нивелировании подъёма Treg; уровни Tc1 в группах существенно не различаются. Полученные данные уточняют роль дисбаланса Treg/Th17 и особенностей Tc1-ответа в патогенезе ХАИТ и позволяют рассматривать фенотип Treg/Th17/Tc1 как дополнительный иммунологический маркер активности и стадийности заболевания.

**Ключевые слова:** хронический аутоиммунный тиреоидит; Т-лимфоциты; Treg; Th17; Tc1.

Babinskiy V.V., Shishlyannikova D.A., Pisaev Yu.S., Tereshkov P.P., Fefelova E.V., Tsybikov N.N.

# SUBPOPULATIONS OF REGULATORY AND EFFECTOR T CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** Chronic autoimmune thyroiditis (AIT) is a major cause of hypothyroidism and a model of organ-specific autoimmune thyroid damage. The aim of this study was to assess quantitative parameters of CD4+ T-cell subpopulations (including Th17 and Treg) and effector CD8+ T cells (Tc1) in patients with different clinical forms of AIT compared with apparently healthy subjects. A single-center cross-sectional comparative study of four groups of 35 individuals each (controls, thyroid peroxidase antibody carriers with normal thyroid function, subclinical hypothyroidism, manifest AIT) was performed with standard thyroid hormonal and autoantibody tests and multicolor flow cytometry. TPO antibody carriers without thyroid dysfunction showed increased Treg counts and decreased Th17 compared with controls, whereas patients with manifest AIT had persistently reduced Th17 with Treg levels comparable to controls; Tc1 levels did not differ significantly between groups. These findings clarify the role of Treg/Th17 imbalance and Tc1 features in AIT pathogenesis and suggest the Treg/Th17/Tc1 phenotype as an additional immunological marker of disease activity and stage.

**Key words:** chronic autoimmune thyroiditis; T lymphocytes; Treg; Th17; Tc1.

## Введение

Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) рассматривается как одна из наиболее распространённых форм органоспецифического аутоиммунного поражения и важнейшая причина первичного гипотиреоза у взрослых [3, 4, 10]. Заболевание характеризуется лимфоидной инфильтрацией паренхимы щитовидной железы, выработкой аутоантител к тиреоидным антигенам и постепенным снижением секреторной функции железы; при этом отмечается выраженное преобладание женщин среди больных [4, 8, 10].

В патогенезе ХАИТ существенная роль принадлежит каскаду иммунологических реакций: активации аутоагрессивных Т-клонов к антигенам фолликулярного эпителия, нарушению Т- и

В-клеточной толерантности с продукцией органоспецифических антител [4, 7]. Важное место занимают субпопуляции CD4+ Т-клеток (Th1, Th17, Tfh, Treg) и цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты (Tc1 и др.), опосредующие повреждение тиреоцитов [7, 8]. Системный характер иммунной дисрегуляции при ХАИТ подтверждают и ранее полученные нами данные о снижении сывороточного уровня растворимых молекул иммунных контрольных точек [1, 2].

Особое внимание привлекает ось Th17/Treg: усиление Th17-ответа при снижении активности Treg ассоциировано с развитием и тяжестью аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [3, 6, 9, 11, 12], однако данные об абсолютных значениях Th17, Treg и Tc1 в крови и их связи с клинико-лабораторными характеристиками ХАИТ остаются ограниченными и неоднородными [3, 5, 6, 9, 11, 12], что определяет интерес к оценке этих параметров при разных клинических формах заболевания в сопоставлении с контролем, функцией щитовидной железы и аутоиммунитетом.

**Цель исследования**

Оценить особенности количественных показателей субпопуляций CD4+ Т-клеток (включая Th17 и Treg) и эффекторных CD8+ Т-клеток (Tc1) у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с условно здоровыми лицами и проанализировать их связь с клинико-лабораторными характеристиками заболевания.

**Методы исследования**

Проведено одноцентровое поперечное сравнительное исследование. Обследовано 140 человек, распределённых на четыре группы по 35 человек: контрольная группа (здоровые лица без клинико-лабораторных признаков патологии щитовидной железы и отрицательными титрами антител к тиреопероксидазе – АТ к ТПО); носители АТ к ТПО с нормальной функцией щитовидной железы (А.Н.); пациенты с субклиническим гипотиреозом на фоне ХАИТ; больные манифестным ХАИТ. Формирование групп осуществлялось с учётом сопоставимости по полу и возрасту.

Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше; для групп с ХАИТ – наличие клинико-лабораторных и ультразвуковых признаков заболевания (изменения уровней тиреотропного гормона – ТТГ, свободного тироксина – Т4 св, повышение титров АТ к ТПО, диффузные изменения щитовидной железы по данным ультразвукового исследования) [4, 8]; для группы А.Н. – повышенный титр АТ к ТПО при нормальных уровнях ТТГ и Т4 св и отсутствии структурных изменений щитовидной железы; для контроля – отсутствие жалоб, признаков патологии щитовидной железы и отрицательные АТ к ТПО.

Критериями невключения служили беременность и лактация, другие тяжёлые эндокринопатии, онкологические и аутоиммунные заболевания иной локализации, острые и хронические воспалительные процессы, тяжёлая сердечно-сосудистая, дыхательная патология, нарушения функции печени и почек, приём иммуномодулирующих препаратов. Всем участникам проводили клинический осмотр, УЗИ щитовидной железы, забор венозной крови для лабораторных и иммунологических исследований.

Определяли уровни ТТГ, Т4 св и АТ к ТПО стандартными методами в соответствии с инструкциями производителей; при интерпретации ориентировались на общепринятые референсные диапазоны. Оценка субпопуляций Т-лимфоцитов проводилась методом многоцветной проточной цитометрии с подсчётом абсолютного числа клеток в периферической крови. В качестве основных показателей анализировали CD3+CD4+ Events/μL(B), CM Total Th17 Events/μL(B), Treg Events/μL(B), Tc1 Events/μL(B).

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол № 124 от 10.11.2022). Все участники подписали информированное добровольное согласие.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Количественные показатели описывали в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Для сравнения четырёх групп применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса; попарные сравнения каждой группы с контролем проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

**Результаты**

Во всех группах преобладали женщины молодого и среднего возраста; у большинства пациентов с ХАИТ длительность заболевания составляла несколько лет. В контрольной группе жалобы, признаки патологии щитовидной железы и повышение титров АТ к ТПО отсутствовали; у пациентов с ХАИТ регистрировались типичные проявления заболевания и повышенные уровни АТ к ТПО.

Обобщённые данные по абсолютному количеству исследованных субпопуляций Т-клеток представлены в таблице 1. По критерию Краскела–Уоллиса статистически значимые различия между четырьмя группами получены для CD3+CD4+ Т-клеток (p=0,0110) и Treg (p=0,0041), для CM Total Th17 различия приближались к статистической значимости (p=0,0611); по Tc1 глобальные различия не достигали значимости (p=0,4019). При попарных сравнениях с контролем уровень CM Total Th17 был статистически значимо ниже у носителей АТ к ТПО (p=0,0315) и при манифестном ХАИТ (p=0,0188), тогда как при субклиническом гипотиреозе существенных отличий не выявлено. Уровень Treg оказался статистически значимо выше контроля только в группе носителей АТ к ТПО (p=0,0003); при субклиническом и манифестном ХАИТ он оставался сопоставимым с контролем. Показатели CD3+CD4+ и Tc1 во всех попарных сравнениях с контролем значимых различий не демонстрировали (p>0,05).

Таблица 1.

Показатели субпопуляций Т-клеток у пациентов с ХАИТ и в контрольной группе

| Показатель / Группы | Группа I (контроль, n = 35) | Группа II (А.Н., n = 35) | Группа III (субклин. гипотиреоз, n = 35) | Группа IV (манифестный ХАИТ, n = 35) | Тестовая статистика (Df = 3) |
|---|---|---|---|---|---|
| CD3+CD4+ (клеток/мкл) | 1625 [946,6; 2066,1] | 1825,6 [1368,0; 2358,1] p1 = 0,0930 | 1367 [819,6; 2093,8] p1 = 0,655 p2 = 0,067 | 1092 [824,0; 1534,3] p1 = 0,0669 p2 = <0,001; p3 = 0,411 | $\chi2$= 11,14 p= 0,0110 $\varepsilon2$= 0,060 |
| CM Total Th17 (клеток/мкл) | 41,6 [14,0; 67,5] | 19,9 [9,5; 28,0] p1 = 0,0315 | 34 [7,3; 76,9] p1 = 0,5889 p2 = 0,247 | 17,7 [4,1; 36,1] p1 = 0,0188 p2 = 0,647; p3 = 0,105 | $\chi2$= 7,37 p= 0,0611 $\varepsilon2$= 0,032 |
| Treg (клеток/мкл) | 38,4 [29,5; 55,4] | 56,7 [45,6; 93,3] p1 = 0,0003 | 40,7 [23,9; 61,0] p1 = 0,8234 p2 = 0,021 | 44,3 [34,3; 72,5] p1 = 0,1622 p2 = 0,019; p3 = 0,503 | $\chi2$= 13,24 p= 0,004 $\varepsilon2$= 0,075 |
| Tc1 (клеток/мкл) | 219,4 [163,2; 295,3] | 220,6 [182,0; 243,1] p1 = 0,9345 | 237,6 [197,5; 276,9] p1 = 0,4883 p2 = 0,260 | 180,3 [125,4; 281,2] p1 = 0,3596 p2 = 0,353; p3 = 0,121 | $\chi2$= 2,93 p= 0,402 $\varepsilon2$ ≈0,00 |

*Примечание. Данные представлены в виде медианы (Q1; Q3). Значения p по критерию Краскела–Уоллиса (в столбце $\chi^2$, p) отражают глобальные различия между четырьмя группами. Значения p по критерию Манна–Уитни приведены для попарных сравнений каждой из пациентских групп (II–IV) с группой I (здоровые) – p1, для сравнений с предыдущей по номеру группой (III и IV с группой II) – p2, а также для сравнения группы IV с группой III – p3.*

Полученные данные свидетельствуют, что у носителей АТ к ТПО без нарушения функции щитовидной железы формируется сочетание повышения Treg и снижения Th17 по сравнению с контролем, тогда как при манифестном ХАИТ снижение Th17 сохраняется при нивелировании подъёма Treg. Уровни Tc1 во всех группах остаются близкими к контрольным.

**Литература**

1. Бабинский В.В. Изменения уровня контрольных точек иммунного ответа у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, № 4. – С. 69–74. – DOI: 10.29413/ABS.2024-9.4.8.
2. Бабинский В.В., Гринь Н.О., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. Сывороточный

уровень растворимых молекул контрольных точек иммунного ответа у больных с различными формами аутоиммунного тиреоидита // Забайкальский медицинский вестник. – 2025. – № 3. – С. 3–12. – DOI: 10.52485/19986173_2025_3_3.
3. Bossowski A., Moniuszko M., Dąbrowska M. [et al.]. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity // Endocrine. – 2016. – Vol. 52, № 1. – P. 30–38.
4. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular immunity // Endocrinol. Nutr. – 2016. – Vol. 63, № 2. – P. 95–106.
5. Krysiak R., Okopień B. Plasma levels of Th17-associated cytokines in autoimmune thyroid diseases // Immun. Inflamm. Dis. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. 840–851.
6. Li Q., Wang B., Mu K., Zhang J.A. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes // Life Sci. – 2018. – Vol. 192. – P. 160–165.
7. Ruggeri R.M., Trimarchi F., Benvenga S. Role of T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid disorders // Autoimmun. Rev. – 2019. – Vol. 18, № 7. – P. 637–645.
8. Smith T.J., Hegedüs L. Hashimoto's thyroiditis: immunopathogenesis, diagnosis and treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2020. – Vol. 105, № 12. – P. 3704–3720.
9. Spyridopoulos T.N. [et al.]. Interleukin-17 and T helper 17 cells in autoimmune thyroid diseases // Ann. Med. – 2025. – Vol. 57, № 1. – P. 1–12.
10. Weetman A.P. Autoimmune thyroid disease: cellular and molecular mechanisms // Int. Rev. Immunol. – 2021. – Vol. 40, № 1. – P. 1–19.
11. Zhang L. [et al.]. Metabolic reprogramming of Th17/Treg imbalance in autoimmune thyroid diseases // Front. Immunol. – 2026. – Vol. 17.
12. Zhao Y., Wang H., Chen Z. [et al.]. Changes in peripheral blood Th17 and Treg ratios in Hashimoto's thyroiditis and PD-1/PD-L1 expression // Front. Endocrinol. – 2022. – Vol. 13. – Art. 959477.

**УДК: 616.72-002.72-092**

Баясхаланова Ц.Б., Мишин А.К., Изместьев С.В., Лобанов С.Л., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Смоляков Ю.Н., Обыденко В.И.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ В СОСУДАХ СУСТАВОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Изучалась морфология эндотелиоцитов микроциркуляторного русла синовиальных оболочек суставов при ревматоидном артрите. Выявлена значительная разница продольного размера эндотелия всех типов микрососудов, что может свидетельствовать о наличии эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите.

**Ключевые слова:** морфология эндотелия; эндотелиальная дисфункция; ревматоидный артрит.

Bayaskhalanova Ts.B., Mishin A.K., Izmestiev S.V., Lobanov S.L., Fefelova E.V., Tsybikov N.N., Smolyakov Yu.N., Obydenko V.I.

## MORPHOLOGICAL CHANGES IN ENDOTHELIAL CELLS IN THE VESSELS OF JOINTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AS A MARKER OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** The morphology of endothelial cells in the microcirculatory bed of the synovial membranes of joints in rheumatoid arthritis was studied. A significant difference in the longitudinal size of the endothelium of all types of microvessels was revealed, which may indicate the presence of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis.

**Keywords:** endothelial morphology; endothelial dysfunction; rheumatoid arthritis.

Ревматоидный артрит – хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани,

характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Эндотелиальные клетки сосудов выполняют важнейшие функции при воспалительном процессе. Продуцируют различные растворимые факторы и экспрессируют молекулы адгезии и т.д. Таким образом, сосудистая дисфункция является одним из ключевых звеньев развития ревматоидного артрита в большей степени за счет изменения функциональной активности эндотелиоцитов [1, 3, 4]. Также существуют данные о морфологических изменениях эндотелиоцитов при сосудистой дисфункции [2, 5], однако большинство из них представляют собой искусственные модели сосудов с применением культур эндотелиоцитов.

**Цель работы:** изучить морфологию эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла синовиальных оболочек суставов у крыс с индуцированным ревматоидным артритом.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на крысах линии WISTAR в возрасте 18-20 недель, весом 200-300 г. Все процедуры соответствовали этическим принципам использования животных в исследованиях. Эксперимент одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА. Для моделирования ревматоидного артрита животным осуществлялись инъекции раствора коллагена 2 типа (Chondrex, Inc., США) в полном адъюванте Фрейнда. Экспериментальные группы формировали следующим образом: группа 1 (n=10) – крысы, выведенные из эксперимента на 7 сутки после инъекции; группа 2 (n=10) – крысы, выведенные из эксперимента на 14 сутки; группа 3 (n=10) – крысы, выведенные из эксперимента на 21 сутки после инъекции раствора коллагена; группа контроля (n=10) – интактные крысы. Из эксперимента животных выводили передозировкой наркоза (Севофлуран, Медисорб). Осуществлялся забор тканей коленных суставов лап (задние конечности крысы после удаления кожи с последующей фиксацией в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина). Для гистологического исследования коленные суставы подвергали декальцинации при помощи раствора Софтидек на основе ЭДТА (ООО «БиоВитрум», Санкт-Петербург) в течение 2 суток. После коленные суставы разрезали на кусочки размерами 1 см², толщиной 2–3 мм, фиксировали в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 ч, промывали в проточной воде и обезвоживали в растворе для гистологической обработки на основе абсолютизированного изопропилового спирта Изопреп (ООО «БиоВитрум», Санкт-Петербург). После образцы тканей заливали в гомогенизированную парафиновую среду для заливки BioPlast («BioOptica», Италия). Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, полученные при помощи ротационного механического микротома HM 325 (Thermo Scientifi c, США), окрашивали гематоксилином и эозином, используя красители ООО «БиоВитрум» (Санкт-Петербург). Окрашенные препараты заключали в синтетическую монтирующую среду BioMount («BioOptica», Италия) и изучали под световым микроскопом CX31 RBSF («Olympus», Япония). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью цифрового гистопатологического сканера 3D Histech Pannoramic 250. В сосудах микроциркуляторного русла (артериолах, капиллярах, венулах) синовиальных оболочек измеряли продольный и поперечный размеры эндотелиоцитов с помощью встроенных инструментов в программу SlideViewer. Измерение размеров производили в 20 независимых полях зрения срезов при 400-кратном увеличении.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Jamovi версии 2.3.28 (лицензия AGPL3, Австралия). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность, при помощи критерия Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде средних значений. Оценка статистической значимости различий проводилась с использованием t-теста независимых выборок по Уэлчу. Во всех случаях $p<0,05$ различия считали статистически значимыми.

**Результаты и обсуждение.** Исследование показало, что в группе контроля наибольшее среднее значение продольного размера имели эндотелиоциты артериол (0,88 мкм), а наибольшее среднее значение поперечного размера – эндотелиоциты венул (0,32 мкм). Наименьшие средние значения и продольного и попереченого размеров имели эндотелиоциты капилляров (0,64 мкм и 0,26 мкм соответственно). В группе контроля отмечается существенная разница в продольном размере эндотелиоцитов артериол и капилляров ($p<0,001$), а также артериол и венул ($p=0,02$). Отмечается значимая разница в поперечном размере эндотелиоцитов капилляров и венул ($p=0,008$). Эти наблюдения свидетельствуют о морфометрических различиях интактных эндотелиоцитов разных типов сосудов микроциркуляторного русла.

Наблюдается тенденция к увеличению размеров эндотелиоцитов во всех типах сосудов (артериолах, капиллярах, венулах) у крыс с индуцированным ревматоидным артритом по сравнению с контрольной группой. При этом наибольшие размеры отмечались на 14 сутки в случае эндотелиоцитов артериол (8,77 мкм) и капилляров (5,55 мкм). В случае венул среднее значение продольного размера преобладало на 7 сутки (7,03 мкм), а поперечного – на 14 сутки (4,41 мкм). Данные наблюдения могут свидетельствовать о наличии «острой фазы» в ответе эндотелия микрососудов синовиальных оболочек на индукцию ревматоидного артрита, после которой эндотелиоциты несколько уменьшаются в размерах. Значительное увеличение продольного размера эндотелиоцитов артериол наблюдается уже на 7 день после индуцирования ревматоидного артрита ($p<0,001$). Статистическая значимость сохраняется на протяжении всего эксперимента (14 и 21 день). Поперечный размер эндотелиоцитов артериол также значительно увеличивается на всех этапах эксперимента ($p<0,001$), демонстрируя аналогичную тенденцию. Продольный размер эндотелиоцитов капилляров значительно увеличивается на протяжении всего эксперимента ($p<0,001$). Поперечный размер эндотелиоцитов капилляров также демонстрирует значительное увеличение ($p<0,001$). Продольный размер эндотелиоцитов венул значительно увеличивается на всех этапах эксперимента ($p<0,001$). Поперечный размер эндотелиоцитов венул также демонстрирует значительное увеличение ($p<0,001$). Данные наблюдения могут говорить о стойком влиянии индуцированного артрита на морфологию эндотелиоцитов микроциркуляторного русла.

На 7 сутки эксперимента сохраняется значительная разница в продольном размере между эндотелиоцитами артериол и капилляров ($p<0,001$), а также артериол и венул ($p=0,006$). На 14 сутки эксперимента по-прежнему наблюдается значимая разница в продольном размере эндотелиоцитов между всеми типами сосудов: артериолами и капиллярами ($p<0,001$), артериолами и венулами ($p<0,001$), капиллярами и венулами ($p=0,003$). На 21 сутки эксперимента значимая разница в продольном размере эндотелиоцитов наблюдается только между артериолами и капиллярами ($p=0,044$). На 7 сутки эксперимента определяется значимая разница в поперечном размере эндотелиоцитов между артериолами и капиллярами ($p=0,018$), между артериолами и венулами ($p=0,002$). На 14 сутки эксперимента наблюдается значимая разница в поперечном размере эндотелиоцитов между всеми типами сосудов: артериолами и капиллярами ($p<0,001$), артериолами и венулами ($p=0,036$), капиллярами и венулами ($p=0,034$). На 21 сутки значимая разница в поперечном размере наблюдается между артериолами и капиллярами ($p=0,003$), а также между артериолами и венулами ($p=0,008$).

**Вывод:** Результаты показывают, что у крыс с индуцированным артритом наблюдаются значительные изменения в морфологии эндотелиоцитов сосудов синовиальных оболочек суставов, особенно в продольном размере. На ранних стадиях артрита наблюдается наиболее выраженная разница в продольном размере эндотелиоцитов артериол и капилляров, что может свидетельствовать о наличии эндотелиальной дисфункции и развитии воспалительных процессов. На поздних стадиях артрита наблюдаются значительные изменения в продольном размере эндотелиоцитов всех типов сосудов, что может подтверждать развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

**Литература**

1. Камола Н.Ш., Мирзалиева А.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сосудистых осложнений при ревматических заболеваниях. – 2025. URI: http://repo.tma.uz/xmlui/handle/1/2316.
2. Сушков С.А. и др. Структурно-функциональные изменения эндотелия при экспериментальном моделировании посттромботического синдрома // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. – 2018. – С. 54-57.
3. Шалыгина А.А. и др. Оценка эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности у пациентов с ревматоидным артритом // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2022. – №. 2. – С. 134-149.
4. Шилкина Н.П. и др. Мозговая перфузия, артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №. 3-2. – С. 68-75.
5. Шилов А.В. и др. Морфологические изменения стенки сосудов при эндотелиальной дисфункции // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2017. – Т. 6. – №. 2. – С. 115-121.

**УДК: 616.72-002:612.017.1:599.323.4**

Баясхаланова Ц.Б., Обыденко В.И.

# ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АДЪЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У КРЫС

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Изучен цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс с экспериментальным адъювантным артритом, индуцированным полным адъювантом Фрейнда. В сыворотке крови на 7-е, 14-е и 21-е сутки определяли концентрации 13 цитокинов. Показано выраженное статистически значимое повышение провоспалительных цитокинов и хемокинов. Наиболее значительное увеличение отмечено для CCL2, IL-10 IL-1α, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-17A и IL-6. Полученные результаты указывают на активацию моноцитарно-макрофагального звена, Th1/Th17-ответа и системного воспаления.

**Ключевые слова:** адъювантный артрит; сыворотка крови; цитокины; CCL2; IL-6; IL-17.

Bayaskhalanova Ts.B., Obydenko V.I.

# BLOOD SERUM CYTOKINE PROFILE IN A RAT MODEL OF ADJUVANT ARTHRITIS

***Chita State Medical Academy", Chita, Russia***

**Abstract.** The serum cytokine profile was studied in rats with complete Freund's adjuvant-induced experimental adjuvant arthritis. Concentrations of 13 cytokines were measured in serum on days 7, 14 and 21. A marked statistically significant increase in proinflammatory cytokines and chemokines was demonstrated. The most significant elevations were observed for CCL2, IL-10 IL-1α, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-17A and IL-6. The findings indicate activation of the monocyte-macrophage axis, Th1/Th17 response and systemic inflammation.

**Key words:** adjuvant arthritis; blood serum; cytokines; CCL2; IL-6; IL-17.

Экспериментальный адъювантный артрит является одной из широко используемых моделей хронического иммуновоспалительного поражения суставов [1,2]. Его развитие сопровождается системной активацией врождённого и адаптивного иммунитета с изменением продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3]. Оценка цитокинового профиля сыворотки крови имеет значение для понимания патогенеза и поиска лабораторных маркеров воспаления [4].

**Цель работы:** охарактеризовать цитокиновый профиль сыворотки крови у крыс при экспериментальном адъювантном артрите в различные сроки после его индукции.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 20 интактных крысах и 10 крысах с экспериментальным адъювантным артритом, индуцированным полным адъювантом Фрейнда. Исследование проводили на 7-е, 14-е и 21-е сутки эксперимента. Методом мультиплексного иммунологического анализа определяли концентрации IL-10, IFN-γ, CXCL1, CCL2, TNF-α, IL-18, IL-1β, IL-17A, IL-1α и IL-6 в сыворотке крови. Результаты представлены в pg/ml. Статистический анализ проведён с расчётом медианы, 25-го и 75-го квартилей. Сравнение групп выполнено с помощью теста Манна-Уитни.

**Результаты.** В сыворотке крови крыс с адъювантным артритом выявлено выраженное изменение цитокинового профиля по сравнению с интактными животными (табл. 1). Зарегистрировано статистически значимое повышение ключевых провоспалительных медиаторов: CCL2 (в 21,5 раза), IL-10 (в 9,3 раза), IL-1α (в 9,4 раза), IFN-γ (в 3,7 раза), TNF-α (в 2,1 раза), IL-1β (в 2,3 раза), IL-17A (в 2,2 раза) и IL-6 (в 10 раз) ($p < 0,05$). Уровень CXCL1 имел тенденцию к повышению ($p = 0,0502$), а концентрация IL-18 не различалась между группами.

Таблица 1.

Цитокиновый профиль сыворотки крови у интактных крыс и крыс с адъювантным артритом (медиана [25-й квартиль; 75-й квартиль], pg/ml)

| Тип цитокина | Интактные, n=20 | Адъювантный артрит, n=10 | Показатель p |
|---|---|---|---|
| IL-10 | 37,41 [28,34; 38,75] | 345,90 [171,91; 462,37] | <0,0001 |
| IFN-γ | 11,03 [8,63; 11,61] | 40,52 [33,82; 61,02] | <0,0001 |
| CXCL1 | 20,54 [13,90; 22,12] | 28,68 [17,90; 31,97] | 0,050 |
| CCL2 | 24,29 [22,51; 25,54] | 521,96 [464,02; 643,50] | <0,0001 |
| TNF-α | 11,94 [10,99; 12,53] | 24,86 [23,65; 25,70] | <0,0001 |
| IL-18 | 52,41 [50,15; 53,89] | 49,90 [41,72; 65,83] | 0,741 |
| IL-1β | 23,83 [22,97; 24,54] | 55,28 [41,54; 68,98] | 0,010 |
| IL-17A | 27,20 [21,31; 36,28] | 60,94 [34,39; 96,18] | 0,003 |
| IL-1α | 11,60 [10,90; 12,43] | 109,24 [83,23; 133,87] | <0,0001 |
| IL-6 | 34,02 [31,26; 36,78] | 350,70 [195,83; 541,35] | <0,0001 |

**Выводы.** У крыс с экспериментальным адъювантным артритом формируется выраженный провоспалительный цитокиновый профиль сыворотки крови. Наиболее значительное и статистически значимое повышение наблюдается для CCL2, IL-10, IL-1α, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-17A и IL-6, что указывает на активацию моноцитарно-макрофагального звена, Th1/Th17-ответа и системного воспаления. Полученные результаты согласуются с общемировыми данными о цитокиновом статусе при экспериментальном адъювантном артрите.

**Литература**

1. Bendele A. Animal models of rheumatoid arthritis. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2001;1(4):377–385.
2. Larsson P., Kleinau S., Holmdahl R., Klareskog L. Homologous type II collagen-induced arthritis in rats. Characterization of the disease and demonstration of collagen-reactive T cells in the arthritic joints. Scand J Immunol. 1990;31(4):503–513.
3. Stolina, M., Bolon, B., Middleton, S. et al. The Evolving Systemic and Local Biomarker Milieu at Different Stages of Disease Progression in Rat Adjuvant-Induced Arthritis. J Clin Immunol 29, 158–174 (2009). https://doi.org/10.1007/s10875-008-9238-8
4. Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В. Патологическая физиология воспаления: учебное пособие. Чита: ЧГМА, 2020. 156 с.

**УДК: 618.19-006.6:616-092.4:612.017**

Болотов Э.С., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Каюкова Е.В.

## ПРОФИЛЬ МОЛЕКУЛ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия**

**Резюме.** Проведен комплексный анализ содержания 10 растворимых иммунных контрольных точек в гомогенатах опухолевой ткани у 93 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) различных молекулярных подтипов. Доказано, что формирование иммуносупрессивного микроокружения носит гетерогенный, подтип-ориентированный характер: ТНРМЖ реализует ускользание через каскады истощения Т-клеток (Galectin-9, TIM-3, LAG-3, PD-1/PD-L1), тогда как HER2-позитивные карциномы активируют пути sCD25 и CTLA-4.

**Ключевые слова:** рак молочной железы; молекулярные подтипы; иммунные контрольные точки; иммуносупрессия; микроокружение опухоли.

Bolotov E.S., Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Kayukova E.V.

**IMMUNE CHECKPOINT MOLECULES PROFILE IN TUMOR TISSUE ACROSS DIFFERENT MOLECULAR BIOLOGICAL SUBTYPES OF BREAST CANCER**

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** A comprehensive analysis of 10 soluble immune checkpoint molecules in tumor tissue homogenates from 93 breast cancer (BC) patients was performed. It was demonstrated that immunosuppressive microenvironment formation is subtype-specific: TNBC drives immune evasion via T-cell exhaustion cascades (Galectin-9, TIM-3, LAG-3, PD-1/PD-L1), whereas HER2-positive carcinomas selectively activate sCD25 and CTLA-4 pathways.

**Key words:** breast cancer; molecular subtypes; immune checkpoints; immunosuppression; tumor microenvironment.

**Введение**

Рак молочной железы (РМЖ) характеризуется выраженной гетерогенностью молекулярно-биологических свойств и вариабельностью клинического течения [1]. Развитие вторичной иммунологической толерантности и неэффективность противоопухолевого цитотоксического ответа обусловлены функционированием системы иммунных контрольных точек (ИКТ), регулирующих баланс ко-стимулирующих и ко-ингибирующих сигналов в опухолевом микроокружении [2, 3]. Молекулярно-биологические подтипы карцином существенно различаются по уровню лимфоцитарной инфильтрации стромы и чувствительности к таргетным иммунопрепаратам [4]. Тройной негативный РМЖ (ТНРМЖ) традиционно позиционируется как наиболее иммуногенный, однако частота стойких клинических ответов на монотерапию ингибиторами PD-1/PD-L1 остается ограниченной вследствие компенсаторной активации альтернативных путей иммуносупрессии и истощения Т-клеток [5]. HER2-позитивные и люминальные опухоли обладают собственными уникальными иммунологическими чертами, требующими детальной стратификации. Комплексная одновременная оценка широкой панели ко-регуляторных молекул непосредственно в опухолевой ткани необходима для идентификации ведущих осей иммуносупрессии, специфичных для каждого молекулярного подтипа.

**Цель**

Установить закономерности формирования иммуносупрессивного микроокружения и выявить ведущие молекулярные оси ускользания опухоли от иммунного надзора (sCD25, 4-1BB, B7.2, CTLA-4, TGF-β1, PD-L1, PD-1, TIM-3, LAG-3, Galectin-9) в опухолевой ткани при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы.

**Методы исследования**

В проспективное исследование включены 122 женщины. Основную группу составили 93 пациентки с морфологически верифицированным РМЖ IA–IIIA стадии, распределенные по молекулярным подтипам: Luminal A (n=19), Luminal B HER2neu– (n=21), Luminal B HER2neu+ (n=16), HER2neu+ (n=17) и ТНРМЖ (n=20). В группу клинического сравнения вошли 16 пациенток с доброкачественными новообразованиями молочной железы (фиброаденомы), в контрольную группу – 13 условно здоровых женщин, оперированных по поводу эстетической аугментационной маммопластики. Тканевые образцы центральной зоны опухолевого узла получали интраоперационно либо методом трепан-биопсии до начала специализированного противоопухолевого лечения.

После гомогенизации ткани количественное определение 10 растворимых иммунорегуляторных молекул выполняли методом мультиплексной проточной цитофлуориметрии с использованием исследовательской панели (HU Immune Checkpoint Panel 1, 10-plex). Концентрации молекул нормировали на 1 мг сырой ткани (пг/мг). Статистическую обработку данных проводили непараметрическими методами с оценкой нормальности распределения (критерий Шапиро–Уилка). Применяли критерий Краскела–Уоллиса с апостериорными попарными сравнениями по критерию Данна и расчет ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем статистической значимости признавали $p < 0,05$.

**Полученные результаты**

Содержание всех исследованных молекул ИКТ в опухолевой ткани при РМЖ достоверно

превышало базальные значения контрольной группы здоровой ткани ($p < 0,001$), однако межподтиповой анализ выявил четкую специфичность иммунологических профилей.

Ткань ТНРМЖ характеризовалась экстремально высоким накоплением маркеров терминального истощения Т-лимфоцитов и растворимых супрессивных факторов. В данном подтипе зарегистрированы максимальные концентрации Galectin-9 (медиана 2883 пг/мг, превышение контроля в 36 раз), TIM-3 (164,8 пг/мг, в 21,6 раза), LAG-3 (118,0 пг/мг, в 14,5 раза), TGF-β1 (349,5 пг/мг) и PD-1/PD-L1 (145,4 и 187,5 пг/мг соответственно; $p < 0,05$ при сравнении со всеми подтипами). В то же время концентрация CTLA-4 при ТНРМЖ оставалась на минимальном уровне (14,7 пг/мг) и не имела статистически значимых различий с тканью доброкачественных фиброаденом (13,7 пг/мг; $p = 0,474$), а ко-стимуляторные молекулы (B7.2 и 4-1BB) демонстрировали наименьшую кратность прироста.

Напротив, для HER2-позитивных карцином (HER2neu+ и Luminal B HER2neu+) ведущим механизмом иммунной модуляции являлась выраженная гиперэкспрессия регуляторных маркеров: уровни sCD25 достигали 85,5 и 82,3 пг/мг (в 19–20 раз выше контроля), а CTLA-4 — 112,5 и 109,2 пг/мг (в 21 раз выше контроля; $p < 0,001$).

В гормонозависимых люминальных подтипах (A и B HER2neu–) уровни маркеров глубокого Т-клеточного истощения были значительно ниже, чем при ТНРМЖ. При этом в ткани люминального рака ведущее значение приобретало накопление ко-стимуляторной молекулы B7.2 (около 620 пг/мг, 20-кратное превышение нормы) и умеренная продукция TGF-β1, формирующего пассивный барьер для иммунной инфильтрации.

**Выводы**

1. Молекулярно-биологические подтипы рака молочной железы формируют принципиально различные векторы локальной иммуносупрессии в ткани первичного опухолевого узла.
2. Тройной негативный РМЖ реализует ускользание от иммунного надзора посредством одновременного перекрывающегося задействования осей TIM-3/Galectin-9, LAG-3 и PD-1/PD-L1, что патогенетически объясняет недостаточную эффективность изолированной монотерапии ингибиторами PD-1.
3. Для HER2-позитивных карцином ключевым звеном подавления Т-клеточного ответа выступает активация осей CTLA-4 и sCD25, в то время как люминальные опухоли сохраняют высокий потенциал антигенной презентации (экспрессия B7.2) на фоне пассивной TGF-β1-опосредованной супрессии.
4. Полученные данные обосновывают целесообразность дифференцированного, подтип-ориентированного выбора мишеней при разработке комбинированных протоколов таргетной иммунотерапии РМЖ.

**Список литературы:**

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 275 с.
3. Bray F. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74 (3). – P. 229–263. – DOI: 10.3322/caac.21834.
4. Emens L. A. Immunotherapy Approaches for Breast Cancer Patients in 2023 / L. A. Emens // Clinical Cancer Research. – 2023. – Vol. 29 (3). – P. 509–520. – DOI: 110.1101/cshperspect.a041332.
5. Sarantis P. Immune checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer: A comprehensive review / P. Sarantis, E. Koustas, E. Papadimitropoulou [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24 (6). – P. 5440. – DOI: 10.3390/ijms24065440.

**УДК 612.1:159.944:615.837**

Бондарчук Ю.А., Носова М.Н., Манаева И.Н., Алексеева О.В., Шахматов И.И.

# ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

***ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия***

**Резюме.** Состояние психоэмоционального стресса у крыс моделировали с помощью ультразвукового 24-часового и 7-дневного воздействия с частотой 25 кГц, силой 7,73±0,03 Вт/см² и уровнем звукового давления 89,0 дБ. У крыс, подвергшихся однодневной экспозиции ультразвуком, показатели гемостаза отреагировали более выраженными отклонениями по сравнению с таковыми после семидневного воздействия, что свидетельствует о формировании адаптации в ответ на длительное действие стрессора. Полученные результаты исследования могут свидетельствовать о том, что диагностика параметров системы микроциркуляции и гемостаза является чувствительным способом оценки состояния психоэмоционального стресса.

**Ключевые слова:** психоэмоциональный стресс; ультразвуковое воздействие; система гемостаза; тромбоэластометрия.

Bondarchuk Yu. A., Nosova M. N., Manaeva I.N., Alekseeva O.V., Shakhmatov I. I.

# THE EFFECT OF THE DURATION OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS ON THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN AN EXPERIMENT

***Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation***

**Abstract.** The state of psychoemotional stress in rats was modeled using ultrasonic exposure for 24 hours and 7 days, with a frequency of 25 kHz, a power of 0.73±0.03 W/cm², and a sound pressure level of 89.0 dB. In rats subjected to a single day ultrasonic exposure, hemostasis parameters showed more pronounced deviations compared to those after a seven day exposure, which indicates the development of adaptation in response to prolonged exposure to the stressor. The obtained research results may indicate that diagnosing the parameters of the microcirculation and hemostasis system is a sensitive method for assessing the state of psychoemotional stress.

**Keywords:** psychoemotional stress; ultrasound exposure; hemostasis system; thromboelastometry.

**Введение.** Одним из основных стрессорных факторов, воздействующих на человека в современном обществе, является ситуация хронической информационной неопределенности, вызывающая формирование психоэмоционального стресса [1]. Среди возможных носителей информации следует выделить ультразвуковые волны, представляющие собой упругие звуковые колебания высокой частоты (свыше 20 кГц), обладающие материальными свойствами и несущие определенную энергию [4].

В этой связи перспективным представляется изучение на лабораторные животные воздействия ультразвуковых волн переменных частот, являющихся у грызунов средством зоосоциальной коммуникации. Кроме того, выявлено, что у животных, способных воспринимать ультразвуковые волны, этот фактор вызывает еще и психоэмоциональный стресс.

**Цель работы** – оценить влияние длительности психоэмоционального стресса, вызванного ультразвуковым воздействием на состояние системы гемостаза у крыс.

**Методы исследования.** Исследования выполнены на 42 здоровых крысах-самцах линии Wistar 3-месячного возраста с массой тела 250±20 г. Животные были разделены на три группы – 1 контрольную (Контроль) и 2 опытные, по 14 крыс в каждой. Излучатели ультразвуковых волн устанавливали в вертикальной позиции на расстоянии 10 см с двух сторон от боковых стенок клетки и оставляли их в выключенном состоянии для контрольных животных (Контроль). Первую группу опытных животных (Группа 1) подвергали ультразвуковому воздействию с 24-часовой экспозицией, вторую (Группа 2) – 7-дневной экспозиции с помощью генератора-репеллента «Филин» (НПП «ДонКонт», Россия). Уровень звукового давления составлял 89,0 дБ, плотность потока мощности или сила ультразвуковых колебаний – 7,73±0,03 Вт/см² [7].

После прекращения воздействия исследовали показатели системы гемостаза с помощью интегрального метода исследования – тромбоэластометрии, которую проводили на приборе «Rotem» («Pentapharm GmbH», Германия) с использованием реагента «Natem», в состав которого входит хлорид кальция [6].

Статистический анализ проведен с использованием пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA 10.0. Статистическую значимость различий ($p<0,05$) оценивали при помощи непараметрического U-критерия Манна- Уитни, так как признаки не подчинялись нормальному распределению.

**Полученные результаты.** В рамках научного направления по изучению влияния различных стрессорных факторов на человека особое внимание уделяется поиску способов формирования адаптивных резервов организма. С этой точки зрения факторы, вызывающие психоэмоциональный стресс, являются объектом повышенного интереса у исследователей, так как достаточно распространены в условиях техногенной среды обитания человека. Развитие стресс-реакции подтверждено статистически значимым повышением в крови этих животных концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона. Так, концентрация АКТГ выросла на 227% ($p=0,001$), а кортикостерона – на 37% ($p=0,01$).

Динамика изменения показателей гемостаза, исследованных методом тромбоэластометрии, представлена в табл. 1. У животных в опытной группе 1 отсутствовали статистически значимые изменения времени коагуляции на начальном этапе свертывания (CT) ($p=0,3$), хотя, по данным коагуляционных тестов, наблюдалась гиперкоагуляция на конечных этапах плазменного гемостаза [3]. В опытной Группе 2 наблюдалось удлинение CT на 36,8% ($p=0,01$); подобное изменение времени коагуляции может быть результатом недостатка факторов свертывания крови [5] или сдвигом баланса в системе активаторы–ингибиторы в пользу последних.

Таблица 1

Изменение показателей гемостаза у контрольных (Контроль) и опытных животных после 24-часового (Группа 1) и 7-дневного (Группа 2) ультразвукового воздействия

| Показатели | Контроль | Группа 1 | Группа 2 |
|---|---|---|---|
| Время коагуляции, с (CT) | 180,5 [165,75–202,25] | 204,5 [171,5–225,25] $p_1=0,3$ | 247,0 [194–251] $p_1=0,01$ ($\Delta_1$+36,8%) $p_2=0,1$ |
| Время начала образования сгустка, с (CFT) | 76 [63,25–106,5] | 133,0 [91,5–159,75] $p_1=0,009$ ($\Delta_1$+75%) | 64,0 [49–87] $p_1=0,5$ $p_2=0,006$ ($\Delta_2$-51,8%) |
| Угол альфа, градус (ALP) | 72 [68,25–76,5] | 66,5 [63,0–71,5] $p_1=0,013$ ($\Delta_1$-7,6%) | 78,0 [73–80] $p_1=0,1$ $p_2=0,008$ ($\Delta_2$+17,2%) |
| Максимальная твердость сгустка, мм (MCF) | 68,0 [62,0–69,5] | 69,0 [66,25–70,75] $p_1=0,2$ | 70,0 [64–72] $p_1=0,1$ $p_2=0,5$ |
| Максимальный лизис, % (ML) | 4,0 [1–7,5] | 0,0 [0–0] $p_1=0,007$ $\Delta_1$-100%) | 1,0 [0–1] $p_1=0,007$ ($\Delta_1$-75%) $p_2=0,1$ |
| Плотность сгустка через 10 минут, мм (A10) | 39,5 [12,75–49,5] | 58,0 [52,5–61,75] $p_1=0,002$ ($\Delta_1$+46,8%) | 64,0 [57–67] $p_1=0,0008$ ($\Delta_1$+62%) $p_2=0,1$ |

*Примечание.* Результаты представлены в таблице в виде (m [25–75%]), где m – медиана в выборочной совокупности; [25–75%] – 25-й и 75-й перцентиль; Δ1 и Δ2 – статистически значимая разница групп опытных животных (Группа 1) и (Группа 2) с контрольными животными (Контроль) и между собой при $p<0,05$; p1 – уровень статистической значимости различий опытных групп с контрольными животными; p2 – уровень статистической значимости различий опытных групп между собой; n – количество животных в исследуемой группе.

Отсутствие достоверного изменения показателя максимальной твердости сгустка (MSF) в обеих опытных группах указывало на стабильность количества тромбоцитов с сохранением их способности к агрегации. Увеличение времени формирования сгустка (CFT) в крови опытных животных Группы 1 на 75% (p=0,009) в комплексе со снижением значений угла альфа (ALP) на 7,6% (p=0,013) демонстрировало нарушение процесса полимеризации фибрина, одной из причин которого может быть дефицит фибриногена, формирующийся из-за расходования последнего на образование тромба. Наряду с этим, в опытной Группе 2 достоверного изменения CFT и ALP в крови животных не зафиксировано. Полученные нами результаты говорят в пользу предположения, что 7-дневное ультразвуковое воздействие не вызывало нарушения процесса полимеризации фибрина либо дефицитного состояния тромбоцитов или фибриногена, что подтверждается также ростом амплитуды плотности сгустка на 10-й мин от начала его образования (A10) на 62%.

Установлено, что после 24-часовой и 7-дневной экспозиции наблюдалось уменьшение показателя максимального лизиса (ML) на 100 и 75% по сравнению с контролем, свидетельствующее об угнетении фибринолитической активности. Сниженный фибринолитический потенциал, проявляющийся в удлинении времени лизиса сгустка, представляет собой фактор риска венозной тромбоэмболии, а также артериального тромбоза [2].

**Выводы.** Таким образом, ультразвуковое воздействие моделирует состояние психоэмоционального стресса у опытных животных, а высокая чувствительность к стрессорному воздействию и доступность лабораторной диагностики гемостазиологических показателей позволяют использовать их для оценки состояния психоэмоционального стресса и адаптированности организма. Возвращение некоторых параметров системы гемостаза в ответ на 7-дневное стрессорное воздействие к показателям, характерным для контрольных животных, может быть расценено как проявление начальных этапов адаптации к стрессорному фактору.

**Список литературы:**

1. Динамика развития депрессивно-подобного состояния у крыс, стрессированных хроническим воздействием ультразвука переменных частот / А. В. Горлова, Д. А. Павлов, В. М. Ушакова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 3. – С. 271–274.
2. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений / А. С. Жалялов, А. Н. Баландина, А. Д. Купраш [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 69–82. – DOI 10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82.
3. Развитие признаков дистресса у крыс на фоне однократного ультразвукового воздействия / М. Н. Носова, Ю. А. Бондарчук, И. И. Шахматов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 1. – С. 140–146. – DOI 10.17816/KMJ2019-140.
4. Информационное ультразвуковое взаимодействие у крыс / С. С. Перцов, Е. В. Коплик, Д. С. Сахаров [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 109–118.
5. Стоменская, И. С. Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза / И. С. Стоменская, О. Ю. Кострова, Г. Ю. Стручко, Н. Ю. Тимофеева // Медицинский альманах. – 2017. – № 2 (47). – С. 96–98.
6. Ярец, Ю. И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов / Ю. И. Ярец. – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 26 с.
7. Schumake, S. A. Electronic Rodent Repellent Devices: A Review of Efficacy Test Protocols and Regulatory Actions / S. A. Schumake // National Wildlife Research Center Repellents Conference / ed. by J. R. Mason. – Fort Collins, CO : USDA, National Wildlife Research Center, 1995. – P. 253–270.

**УДК: 616.831-005.1-08:616-005.4**

Бутин Е.В.

# БИОМАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.**

В работе проанализирована прогностическая ценность комплекса лабораторных показателей для оценки риска смерти в остром периоде атеротромботического инсульта. Обследованы 40 пациентов с верифицированным атеротромботическим подтипом ишемического церебрального повреждения и 20 практически здоровых лиц. Больные стратифицированы по исходу госпитального этапа: выжившие (n=30) и умершие (n=10). В день поступления измерены артериальное давление, параметры коагулограммы (АЧТВ, МНО) и концентрации медиаторов воспаления, апоптоза и тромбоцитарной активации (TNF-α, TNF-β, IL-6, FasL, sCD40L). Установлено, что инсульт ассоциирован с системным воспалительным ответом (рост TNF-α и IL-6, падение TNF-β). Неблагоприятный исход характеризовался более высоким диастолическим давлением, удлинением АЧТВ, снижением sCD40L и FasL. Комбинация гемодинамических, коагуляционных и иммунологических маркеров может служить основой для ранней персонализированной оценки риска.

**Ключевые слова:** атеротромботический инсульт; госпитальная летальность; прогностические маркеры; цитокины; коагулограмма.

Butin E.V.

# BIOMARKERS FOR PREDICTING IN-HOSPITAL MORTALITY IN ATHEROTHROMBOTIC STROKE

***Chita State Medical Academy", Chita, Russia***

**Abstract.**

This study evaluated the prognostic value of a panel of laboratory markers for predicting in-hospital death after atherothrombotic stroke. Forty patients with confirmed atherothrombotic ischaemic brain injury and 20 healthy volunteers were examined. Patients were stratified by in-hospital outcome: survivors (n=30) and non-survivors (n=10). On admission, blood pressure, coagulation parameters (APTT, INR) and serum levels of inflammatory, apoptotic and platelet activation mediators (TNF-α, TNF-β, IL-6, FasL, sCD40L) were measured. Stroke was associated with a systemic inflammatory response (elevated TNF-α and IL-6, reduced TNF-β). Unfavourable outcome was characterised by higher diastolic blood pressure, prolonged APTT, and lower sCD40L and FasL. A combination of haemodynamic, coagulation and immunological markers may form the basis for early personalised risk assessment.

**Key words:** atherothrombotic stroke; in-hospital mortality; prognostic markers; cytokines; coagulation profile.

## Введение.

Своевременное выявление пациентов с высоким риском смерти в стационаре остаётся одной из приоритетных задач неврологии. Традиционные клинические шкалы в первую очередь отражают объём неврологического дефицита и не всегда учитывают системные патофизиологические процессы, сопровождающие атеротромботическое поражение мозговых артерий. При ишемическом инсульте нарушения гемостаза участвуют не только в формировании тромба, но и в развитии вторичного повреждения мозга, что обосновывает одновременную оценку воспалительных и коагуляционных показателей [1, 4]. В рамках концепции единой клеточно-гуморальной системы защиты организма иммунные механизмы и гемостаз рассматриваются как функционально взаимосвязанные звенья, изменения которых могут взаимно усиливать патологический процесс [2, 3]. В связи с этим представляет интерес оценка многокомпонентного лабораторного профиля, включающего маркеры воспаления, апоптоза, тромбоцитарной активности и гемостаза, как

инструмента ранней персонализированной стратификации риска.

**Цель исследования.**

Оценить связь уровней sCD40L, FasL, TNF-α, TNF-β, IL-6, показателей коагулограммы и артериального давления с исходом госпитального этапа у больных атеротромботическим ишемическим инсультом.

**Материалы и методы.**

Дизайн исследования – проспективное одноцентровое обсервационное. В анализ включены 40 пациентов ≥18 лет с диагнозом атеротромботического ишемического инсульта (TOAST) и 20 практически здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. Пациенты с инсультом разделены на две группы по исходу госпитального лечения: выжившие (n=30) и умершие в стационаре (n=10). При поступлении фиксировали систолическое и диастолическое артериальное давление, определяли АЧТВ и МНО на анализаторе Mindray CX-6010, а также сывороточные концентрации sCD40L, FasL, TNF-α, TNF-β и IL-6 методом мультиплексного анализа. Статистический анализ выполнен с использованием критерия Краскела–Уоллиса для сравнения трёх групп и пост-хок теста Манна–Уитни для попарных сравнений; порог значимости установлен на уровне $p<0,05$.

**Результаты.**

У пациентов с атеротромботическим инсультом по сравнению со здоровыми лицами зарегистрированы более высокие значения систолического и диастолического давления ($p<0,001$), повышенные концентрации TNF-α и IL-6, а также сниженный уровень TNF-β ($p<0,001$). При сопоставлении выживших и умерших выявлены значимые различия по ряду параметров. Диастолическое давление у умерших составило 107 [81,0; 110] мм рт. ст. против 100 [90,0; 100] мм рт. ст. у выживших ($p=0,005$). АЧТВ в группе умерших было удлинено: 31,2 [28,8; 38,4] с против 29,1 [26,7; 31,4] с ($p=0,001$). Медиана sCD40L у пациентов с летальным исходом оказалась существенно ниже: 3,96 [3,64; 12,4] пг/мл против 30,2 [3,95; 88,1] пг/мл ($p<0,001$). Уровень FasL также был снижен у умерших: 5,41 [5,06; 5,82] пг/мл против 5,92 [5,44; 6,58] пг/мл ($p=0,017$). По систолическому давлению, МНО, TNF-α, TNF-β и IL-6 статистически значимых различий между подгруппами инсульта не обнаружено.

**Выводы.**

Атеротромботический ишемический инсульт сопровождается выраженным системным воспалительным ответом со сдвигом баланса цитокинов семейства TNF в сторону преобладания TNF-α. Неблагоприятный госпитальный исход связан с более высоким диастолическим давлением, нарушением коагуляции по типу удлинения АЧТВ, а также со снижением маркеров тромбоцитарной активации (sCD40L) и апоптоза (FasL). С учётом концепции взаимосвязи иммунных механизмов и гемостаза при сосудистой патологии [2, 3], интеграция гемодинамических, коагуляционных и иммунологических показателей в единую панель может повысить точность раннего прогнозирования летальности и требует дальнейшей валидации в многоцентровых исследованиях с многофакторным моделированием.

**Список литературы:**

1. Kuznik B.I., Tsibikov N.N. Cytokines, immunoglobulins and haemostasis // Hematology Reviews. – 1996. – Vol. 7, Pt. 2. – [выходные данные требуют уточнения по оригинальному источнику].
2. Кузник Б.И., Васильев В.Н., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
3. Anrather J., Iadecola C. Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke // Circulation Research. – 2022. – Vol. 130, № 8. – P. 1167–1186. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.320113.
4. Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Бутин Е.В., Цыдыпова А.Э. Нарушение гемостаза в патогенезе ишемического инсульта // Забайкальский медицинский вестник. – 2024. – № 3. – С. 112–119. – DOI: 10.52485/19986173_2024_3_112.
5. Brown P., López J., Chen R. et al. CD40–CD40L in neurological disease // Journal of Neuroinflammation. – 2022. – Vol. 19, № 1. – Art. 122. – DOI: 10.1186/s12974-022-02455-2.

6. Hasan T.F., Hasan H., Kelley R.E. Overview of acute ischemic stroke evaluation and management // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 10. – Art. 1486. – DOI: 10.3390/biomedicines9101486.
7. Kowalski T., Nowak A., Chen Y. Emerging biomarkers in ischemic stroke // Vessel Plus. – 2025. – Vol. 9. – Art. 58. – DOI: 10.20517/2574-1209.2025.58.
8. Li X., Zhang Y., Chen J. et al. The role of interleukin-6 in ischemic stroke: from mechanisms to clinical applications // Journal of Translational Stroke Research. – 2025. – Vol. 12, № 2. – P. 101–120. – DOI: 10.1007/s12975-025-00001-0.
9. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke // Stroke. – 2018. – Vol. 49, № 3. – P. e46–e110. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019691.
10. Rossi F., Ahmed S., Kim S. et al. Interleukins and ischemic stroke: pathophysiology and clinical implications // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 828447. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.828447.
11. Zhang X., Wang Y., Patel J. et al. TNF superfamily molecules in atherosclerosis: mechanistic insights // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – Art. 1629577. – DOI: 10.3389/fimmu.2022.1629577.

**УДК: 612.115.1:615.273.5**

[1,2]Вдовин В.М., [1,2]Момот А.П., [1]Шахматов И.И.

## ФИБРИН-МОНОМЕР – ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ

***[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул, Россия.***
***[2]Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул, Россия.***

**Резюме.** В данном обзоре систематизируются ранее полученные экспериментальные данные о системном гемостатическом действии разных доз фибрин-мономера (ФМ) при дозированной травме печени. Наряду с этим рассматривается феномен способности низкой дозы ФМ (0,25 мг/кг) нейтрализовать геморрагические эффекты нефракционированного гепарина, варфарина, дабигатрана этексилата и двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота в сочетании с тиенопиридином). Гемостатические свойства ФМ при этом сопоставлялись с аналогичными свойствами протамина сульфата (на модели с гепарином), концентрата факторов протромбинового комплекса (на моделях с варфарином и дабигатрана этексилатом) и транексамовой кислоты (на модели с антиагрегантами).

**Ключевые слова:** массивные кровотечения; фибрин-мономер; антикоагулянты, антиагреганты, гемостатический эффект.

[1,2]Vdovin V.M., [1,2]Momot A.P., [1]Shakhmatov I.I.

## FIBRIN MONOMER IS A SYSTEMIC HEMOSTATIC AGENT

***[1]Altai State Medical University, Barnaul, Russia***
***[2]Altai Branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Hematology" of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia***

**Abstract.** This review systematizes previously obtained experimental data on the systemic hemostatic effect of different doses of fibrin monomer (FM) in dosed liver injury.. Additionally, the phenomenon of low-dose FM (0.25 mg/kg) capacity to neutralize the hemorrhagic effects of unfractionated heparin, warfarin, dabigatran etexilate and double antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid in combination with thienopyridine) is considered. The hemostatic properties of FM were compared with similar properties of protamine sulfate (in the model with heparin), concentrate of the prothrombin complex factors (in the models with warfarin and dabigatran etexilate) and tranexamic acid (in the models with antiplatelet agents).

**Keywords:** massive bleeding, fibrin monomer, anticoagulants, antiplatelet agents, hemostatic effect.

Кровотечения, связанные с обширными травмами, оперативными вмешательствами, особенно на фоне приема антитромботических препаратов, представляют серьезную проблему несмотря на имеющийся широкий спектр местных и системных гемостатиков [10]. Последние (концентраты факторов протромбинового комплекса (КФПК), эптаког альфа, транексамовая кислота и др.) весьма эффективны, однако при их применении не снимается вопрос о возможных неблагоприятных последствиях в виде тромботических осложнений [9, 11]. Обладая различными механизмами действия, современные системные гемостатики снижают кровопотерю в конечном счете в связи с усилением образования тромбина – ключевого фермента свертывания крови [4]. Данное обстоятельство объясняет интерес исследователей, связанный с поиском новых, более безопасных препаратов, обладающих системным кровоостанавливающим действием. Ранее, нами по оригинальной технологии был получен препарат ФМ, в лиофилизированном виде, способный растворяться в дистиллированной воде [8]. Кроме того, была проведена его физико-химическая и иммунологическая идентификация, подтвердившая принадлежность данного препарата к высокомолекулярным производным фибриногена, в частности, к дез-AABB-фибриногену [7]. В дальнейшем препарат ФМ был использован в экспериментах "*in vivo*" для определения оптимальной дозы при внутривенном (в/в) введении кроликам, способной через 1 час [3, 5] после проведенной инъекции минимизировать кровотечение при дозированной травме печени – с одной стороны, и с другой – не вызвать избыточное фибринообразование в системной циркуляции (рис. 1).

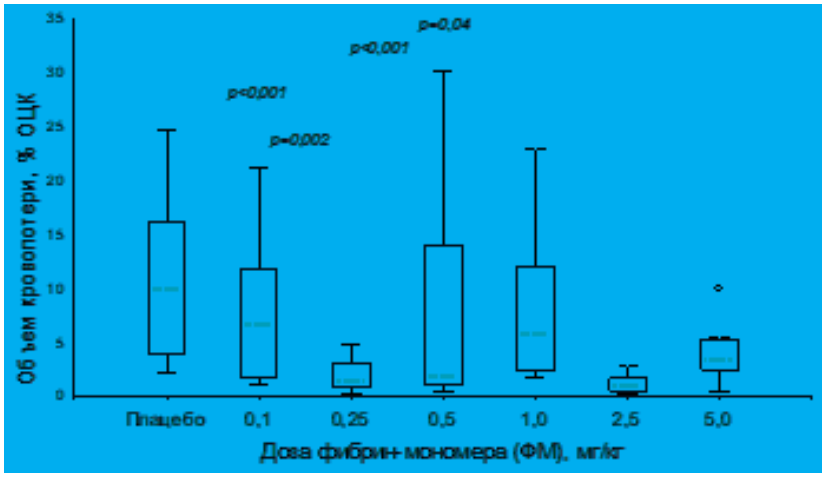



Рисунок 1. Сравнительный анализ объема кровопотери в группах сравнения после дозированной травмы печени.

*Примечание:* здесь и на рисунке № 2 значения представлены в виде медианы – горизонтальной линии внутри прямоугольника, включающего 50 % полученных значений и значений, соответствующих 2,5 и 97,5 перцентиля – нижний и верхний вертикальные бары; ОЦК – объем циркулирующей крови.

В результате было, установлено, что наиболее низкая испытанная доза ФМ (0,1 мг/кг), введенная за 1 час до травмы, при сравнении с плацебо достоверно значимо не влияла на объем интраоперационной кровопотери (выраженной в % от расчетной величины ОЦК). В то же время применение ФМ в дозах 0,25, 2,5 и 5,0 мг/кг (в сравнении с плацебо) приводило к уменьшению посттравматической кровопотери, по медиане, соответственно, в 6,3 (1,6 [1,0÷3,0] % ОЦК; $p<0,001$), 7,8 (1,3 [0,6÷1,6] % ОЦК; $p<0,001$) и 2,7 раза (3,7 [2,8÷5,3] % ОЦК; $p=0,04$). При этом следует отметить, что лишь высокие дозы вводимого ФМ (2,5 и 5,0 мг/кг) приводили к протромбогенным изменениям по результатам исследования системы гемостаза в виде снижения числа тромбоцитов (на 13,2-32,5 %) и 7-8-кратного увеличения уровня D-димера [7]. Отмеченные протромботические эффекты высоких доз ФМ вполне объяснимы учитывая то, что ФМ представляет собой классическую основу для фибринообразования и формирования тромба.

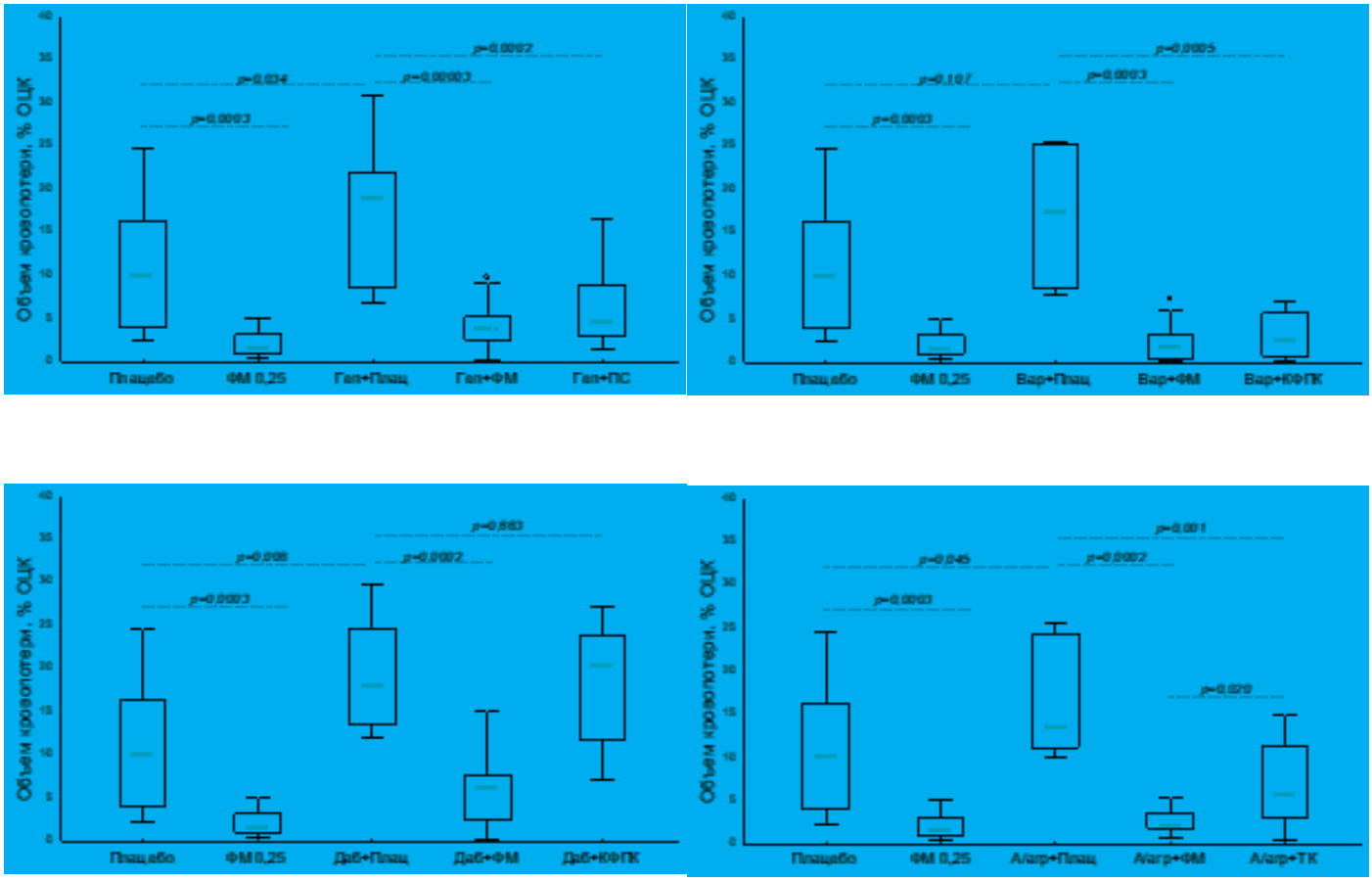



Рисунок 2. Объем кровопотери после дозированной травмы печени с гипокоагуляцией, обусловленной введение гепарина (А), приемом варфарина (Б), дабигатрана этексилата (В) или антиагрегантов (Г).

*Примечания:* Геп – гепарин, Плац – плацебо, ПС – протамина сульфат, Вар – варфарин, КФПК – концентрат факторов протромбинового комплекса; Даб – дабигатрана этексилат; А/агр – антиагрегантная терапия; ТК – транексамовая кислота.

Можно принять также во внимание, что после внутривенного введения ФМ в дозе 0,25 мг/кг его расчетная концентрация в плазме крови составляет около 0,007 г/л, в то время как концентрация собственного фибриногена у животных варьировала от 3,3 до 3,7 г/л. Сопоставляя уровни этих белков (1:470 – 1:530) в плазме крови экспериментальных животных можно утверждать, что введенный ФМ (0,25 мг/кг) не способен самостоятельно формировать фибриновые сгустки и обусловленный им гемостатический эффект имеет другую, не известную еще природу. Представляет интерес то, что выбранная доза ФМ (0,25 мг/кг), применяемая за 1 час до травмы, сохраняла свою активность и у животных с подавлением гемостатического потенциала в связи с применением у них различных антитромботических препаратов - нефракционированного гепарина (150 ед/кг, в/в), варфарина (0,4-0,5 мг/кг в сутки *per os*, в течение 14 дней), дабигатрана этексилата («Прадакса®», *per os*, 15-20 мг/кг), ацетилсалициловой кислоты («Тромбо АСС®», *per os*, 2,0 мг/кг) в сочетании с тиенопиридином («Клопидогрел», *per os*, 8,0 мг/кг). Эта же доза ФМ вполне эффективно конкурировала по системной гемостатической активности с известными в современной медицине препаратами – протамина сульфатом (1,5 мг/кг), концентратом факторов протромбинового комплекса («Протромплекс 600», 40 ед/кг) и транексамовой кислотой («Транексам», 15 мг/кг) (рис. № 2А-Г). Объем кровопотери в группе животных, получивших нефракционированный гепарин и плацебо, был в 1,8 раза выше после дозированной травмы печени, в сравнении с аналогичным показателем в группе животных с плацебо, и составил по медиане 18,9 [8,5÷21,8] % и 10,1 [4,1÷13,5] % от величины теоретически рассчитанного ОЦК, соответственно (рис. 2А). Далее, было найдено, что объем кровопотери на фоне гепаринизации после в/в введения протамина сульфата и ФМ оказался в 4,0 раза (4,7 [3,0÷8,5] % ОЦК) и в 5,1 раза (3,7 [2,5÷5,2] % ОЦК) меньше, в сравнении с группой плацебо,

получившей аналогичный антикоагулянт [6]. При исследовании системы гемостаза на данной модели определена полная коррекция отношения тромбинового времени свертывания крови (опыт/контроль) у животных после применения протамина сульфата (до – полная несвертываемость плазмы крови, после применения антидота Ratio=0,9 [0,8÷1,1]. В то же время использование ФМ не приводило к коррекции показателей тромбинового теста (до и после его применения – отсутствовало свертывание плазмы крови). Как видно из рисунка 2Б, объем кровопотери в группах животных, после в/в введения ФМ и КФПК на фоне приема варфарина был в 9,1 раза (1,9 [0,6÷2,9] % ОЦК) и 6,7 раза (2,6 [0,8÷5,3] % ОЦК) меньше, соответственно, по сравнению с группой плацебо (17,3 [9,0÷25,0] % ОЦК), получавшей данный кумарин. При этом объем кровопотери в группах животных с плацебо (без приема антикоагулянта и на фоне варфаринизации) статистически отличался, не смотря на разницу показателя в 1,7 раза (10,1 [4,1÷13,5] % ОЦК и 17,3 [9,0÷25,0] % ОЦК, соответственно). Для объяснения последнего можно обратить внимание на то, что в случае прекращения сердечно-легочной деятельности (75 % наблюдений в группе плацебо с варфарином) эксперимент останавливался даже при продолжающемся кровотечении, что ограничивало увеличение фиксированного показателя кровопотери [2]. При исследовании системы гемостаза на данной модели найдена коррекция международного нормализованного отношения – МНО (в протромбиновом тесте) у животных после применения КФПК (до - 3,4 [1,8÷7,3], после - 1,1 [1,0÷1,3]). В отличие от этого использование ФМ не приводило к уменьшению данного показателя (до - 2,2 [1,8÷2,9], после - 2,2 [2,1÷2,5]). Из рисунка 2В можно видеть, что объем кровопотери в группе животных, получивших дабигатрана этексилат и плацебо, был в 1,8 раза выше, в сравнении с аналогичным показателем в группе животных с плацебо (10,1 [4,1÷13,5] % ОЦК и 18,1 [14,3÷24,4] % ОЦК, соответственно). Далее, было установлено, что предварительное (перед нанесением травмы) введение ФМ на фоне антикоагулянтного действия дабигатрана, приводит к снижению объема посттравматической кровопотери в 2,9 раза по сравнению с аналогичным показателем в группе у животных, получивших дабигатрана этексилат и плацебо (6,2 [2,4÷7,6] % ОЦК против 18,1 [14,3÷24,4] % ОЦК, соответственно). Эксперименты также показали, что применение известного системного гемостатического препарата – КФПК, в отличие от ФМ, не приводило к сколько-нибудь значимому уменьшению объема кровопотери на фоне гипокоагуляции, обусловленной дабигатраном [1]. При исследовании системы гемостаза на данной модели не определена коррекция отношения протромбинового времени свертывания (опыт/контроль) у животных после КФПК (до - 2,0 [1,9÷2,1], после - 2,2 [2,1÷2,5]), но наблюдалась недостоверно значимая коррекция после использования ФМ (до - 1,9 [1,2÷2,0], после - 1,3 [1,2÷1,5]). Объем кровопотери в группе животных, получивших антиагреганты и плацебо, был в 1,4 раза выше (13,6 [11,3÷22,0] % ОЦК), в сравнении с аналогичным показателем в группе животных, получавших только плацебо (10,1 [4,1÷13,5] % ОЦК) (рис. 2Г). Далее было установлено, что объем кровопотери в группах животных, предварительно получавших антиагреганты, после в/в введения транексамовой кислоты (5,7 [3,1÷10,6] % ОЦК) и фибрин-мономера (2,0 [1,8÷3,2] % ОЦК) оказался, соответственно, в 2,4 раза и в 6,0 раз меньше, в сравнении с группой плацебо и антиагрегантами. При исследовании агрегации тромбоцитов на данной модели не определена коррекция исходно сниженной агрегации тромбоцитов у животных после получения антиагрегантов ни в случае применения транексамовой кислоты, ни в случае применения ФМ.

Заключение. В настоящей статье приведен краткий анализ ранее полученных экспериментальных данных о феномене системного гемостатического действия никой дозы ФМ (0,25 мг/кг). Данный препарат представляется перспективным в дальнейшем продвижении, учитывая его универсальное действие, а также низкую протромботическую активность.

**Список литературы:**

1. Вдовин В.М., Момот А.П., Красюкова В.О., Толстокоров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О. и др. Системные гемостатические и гемостазиологические эффекты фибрин-мономера при прямом ингибировании тромбина в эксперименте. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019; 105(2): 207-15. https://doi.org/ 10.1134/S0869813919020109.
2. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.А., Шахматов И.И. и др. Системные гемостатические и гемостазиологические эффекты низкой дозы фибрин-мономера на фоне действия варфарина в эксперименте. Тромбоз, гемостаз и реология. 2019; 79(3): 16-23.

https://doi.org/10.25555/THR.2019.3.0885.
3. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О. и др. Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрина-мономера при дозированной травме печени в эксперименте. Казанский медицинский журнал. 2019; 100(2): 257-263. https://doi.org/10.17816/KMJ2019-257.
4. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования: научное издание. – Казань: Фэн, 2000. – 367 с.: ил. ISBN 5-7544-416-9.
5. Лемперт А.Р., Белозерская Г.Г., Макаров В.А., Бычичко Д.Ю., Момот А.П., Вдовин В.М. и др. Гемостатическая активность нового соединения на основе фибрин-мономера при внутривенном введении в эксперименте. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; 81(11): 14-17. https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-11-14-1.
6. Момот А.П., Вдовин В.М., Орехов Д.А., Лычёва Н.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О. и др. Профилактика массивных интраоперационных кровотечений, ассоциированных с гепарином, при системном применении фибрин-мономера в эксперименте. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019; 63(4): 48-55. https://doi.org/10.25557/0031-2991.2019.04.48-55.
7. Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И., Толстокоров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О. и др. Системные гемостатические и протромботические эффекты фибрин-мономера в эксперименте при дозированной травме печени. Сибирский научный медицинский журнал. 2019; 39(1): 6-12. https://doi.org/10.15372/SSMJ20190101.
8. Момот А.П., Шахматов И.И., Ломаев И.С., Терехов С.С. Способ промышленного получения фибрин-мономера из плазмы крови. Патент РФ, № 2522237, 2014.
9. Damage Control Resuscitation at Level IIb/III Treatment Facilities / Joint Theater Trauma System Clinical Practice Guideline. Feb. 2013.
10. Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. Crit. Care. 2016; 20: 249. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1413-3.
11. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernández-Mondéjar E., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit. Care. 2016; 12(20): 100. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x.

**УДК: 616 – 092.4 – 002.193.**

Власова А.Н., Фефелова Е.В.

## СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДАПТИВНОГО И ВРОЖДЕННОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Изучались показатели врожденного иммунитета – α-дефензины 1-3 и адаптивного звена – иммуноглобулины классов A, G, M, E у детей с острым бронхитом и бронхиальной астмой. Показано, что у детей с бронхиальной астмой как интермиттирующей, так и персистирующей установлено снижение сывороточных α-дефензинов 1–3 по сравнению со здоровыми детьми (91,0 и 298,3 пг/мл, $p<0,001$) на фоне прогрессивного повышения IgE до 230,2 МЕ/мл ($p<0,0001$). Уровень IgA был снижен во всех группах пациентов с бронхообструкцией по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,001$), тогда как IgG и IgM значимых различий не имели.

**Ключевые слова:** острый бронхит, бронхиальная астма, бронхиальная обструкция, иммуноглобулины, α-дефензины 1-3.

Vlasova A.N., Fefelova E.V.

# THE STATE OF SOME INDICATORS OF THE ADAPTIVE AND CONGENITAL LINK OF THE IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN WITH ACUTE BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The parameters of innate immunity - α-defensins 1-3 and the adaptive link - immunoglobulins of classes A, G, M, E were studied in children with acute bronchitis and bronchial asthma. It was shown that in children with bronchial asthma, both intermittent and persistent, a decrease in serum α-defensins 1-3 was found compared to healthy children (91,0 and 298,3 pg/ml, $p<0,001$) against the background of a progressive increase in IgE to 230,2 ME/ml ($p<0,0001$). The level of IgA was reduced in all groups of patients with broncho-obstruction compared to healthy children ($p<0,001$), while IgG and IgM did not have significant differences.

**Key words:** acute bronchitis, bronchial asthma, bronchial obstruction, immunoglobulins, α-defensins 1-3.

**Актуальность.** Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости детского населения, составляя более 60% [4]. Вирусная этиология болезней органов дыхания у детей регистрируется в 65–90% случаев и часто служит причиной острого бронхита [3, 4].

Бронхообструктивный синдром у 60% детей дошкольного возраста возникает на фоне острой респираторной инфекции [3, 4, 6]. Бронхообструкция характеризуется спазмом бронхов, отеком слизистой и гиперсекрецией; в ее патогенезе участвуют иммунокомпетентные клетки, иммуноглобулины и катионные пептиды.

Респираторные вирусы служат основным триггером бронхообструкции при остром бронхите, в том числе и бронхиальной астмы у детей [3, 4, 6]. Распространенность бронхиальной астмы среди детей достигает 10%, что подчеркивает социальную значимость патологии [8].

В последние годы активно изучается роль дефензинов в патогенезе воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей, включая пневмонию, острый бронхит и бронхиальную астму [1, 2, 7]. Концентрация дефензинов коррелирует с тяжестью течения острых респираторных вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом и аденовирусом, что связано с их способностью снижать активность вирусных агентов и участвовать в купировании воспаления [2, 7, 10].

Современные исследования свидетельствуют о том, что наиболее информативным для диагностики и прогнозирования течения бронхообструктивных состояний является не изолированная оценка уровня дефензинов, а их соотношение с показателями адаптивного иммунитета [1, 9].

**Целью исследования** явилась оценка содержания иммуноглобулинов A, G, M, E и α-дефензинов 1-3 у детей с острым бронхитом и бронхиальной астмой.

**Материалы и методы исследования.**

Обследовано 183 пациента, находившихся под наблюдением в амбулаторно-поликлиническом звене «ГУЗ ДКМЦ» г. Читы, детских поликлинических отделениях № 4, 5. Средний возраст детей составил 6,5 лет, из них девочек - 88, мальчиков – 95.

Пациенты были разделены на четыре группы: в 1 группу вошли дети с острым бронхитом, сопровождающимся однократным синдромом бронхиальной обструкции на фоне переносимой вирусной инфекции (обструктивный бронхит) – 28;

2 группу составили дети с бронхиальной астмой интермиттирующей в стадии ремиссии, с 2-3 эпизодами обструкции в год на фоне ОРИ – 42 пациента; 3 группа – дети с бронхиальной астмой персистирующей легкой степени в стадии ремиссии, с длительностью заболевания 1–2 года, проявляющиеся на фоне ОРИ (4–6 эпизодов обструкции в год) – 43 ребенка.

Контрольную группу представили 70 относительно здоровых детей со 2 группой здоровья.

Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту.

При проведении исследования соблюдались этические принципы, согласно требованиям Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации.

Критериями исключения из исследования явились хронические заболевания детей, глистные инвазии, обострение атопических заболеваний, аутоиммунные заболевания, врожденная патология и

отказ законных представителей от исследования. Всем детям осуществляли забор периферической крови, измерение уровня иммуноглобулинов и α-дефензинов 1-3 проводили методом ИФА.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Проведён анализ вида распределения по методу Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (Me 25 – 75‰). Для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий Манна-Уитни (pM-U). Статистически значимыми считали различия с поправкой Бонферрони, p <0,01. Различия в группах детей анализировали с помощью критерия Краскалла – Уоллиса.

**Полученные результаты.**

Анализ уровней сывороточного иммуноглобулина А (IgA) выявил значимое снижение данного показателя во всех трех клинических группах по сравнению с группой контроля (таблица 1). Однако у пациентов с персистирующей астмой данный показатель был несколько выше уровня в других группах, однако все равно оставался ниже контрольных значений (p<0,001).

В отношении иммуноглобулинов G и M не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий (таблица 1). Уровни данных показателей во всех группах находились в пределах референсных значений, что свидетельствует о сохранности общего гуморального иммунного ответа и отсутствии грубых нарушений системного иммунитета у обследованных пациентов.

Уровень общего IgE закономерно возрастал по мере утяжеления аллергического процесса и увеличения количества бронхиальных обструкций (таблица 1). У пациентов с обструктивным бронхитом и интермиттирующей астмой концентрация IgE достигла 153,1 МЕ/мл, а при персистирующей астме – 230,2 МЕ/мл, p<0,0001. Значимых различий по уровню IgE между группой острого бронхита и группой интермиттирующей астмы не выявлено (p=0,8), что позволяет рассматривать острый обструктивный бронхит у детей как маркер высокого атопического фона и фактор риска трансформации в бронхиальную астму.

В группах детей с бронхиальной астмой (как интермиттирующей, так и персистирующей) зафиксировано значимое снижение концентрации данных пептидов в сыворотке крови по сравнению с группой здоровых детей в 3 раза, 91,0 пг/мл и 298,3 пг/мл, соответственно (p<0,001) (таблица 1). Данный факт свидетельствует об угнетении факторов врожденной антимикробной защиты при аллергическом воспалении дыхательных путей, что, вероятно, обусловлено доминированием Th2-опосредованного иммунного ответа, подавляющего функциональную активность нейтрофилов. В 1 группе также наблюдалась тенденция к снижению уровня дефензинов (203,4 пг/мл), однако эти различия с контрольной группой не достигали уровня статистической значимости (p=0,3), что, возможно, связано с компенсаторным напряжением врожденного звена либо с активным расходованием данных пептидов непосредственно в очаге инфекционного воспаления.

Таблица 1

Содержание некоторых показателей адаптивного и врожденного звена иммунной системы у детей с острым бронхитом и бронхиальной астмой

| Показатель | Группы | | | | Тестовая статистика | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | контрольная группа, n=70 | 1 группа, n=28 | 2 группа, n=42 | 3 группа, n=43 | Краскела-Уоллиса, df = 3 | Манна-Уитни, p<0,001 |
| | к | 1 | 2 | 3 | | |
| IgA г/л | 1,8 [2,4; 3,6] | 0,95 [0,2; 3,8] | 0,95 [0,2; 3,8] | 1,24 [0,3; 4,4] | H=32,7; p=0,0001 | $U_{к-1}$=446, $p_{к-1}$=0,0001; $U_{к-2}$=719, $p_{к-2}$=0,0001; $U_{к-3}$=852, $p_{к-2}$=0,0001; $U_{1-2}$=561, $p_{1-2}$=0,7; $U_{1-3}$=465, $p_{1-2}$=0,1; $U_{2-3}$=751, $p_{1-2}$=0,2 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IgM г/л | 4 [0,5; 4,5] | 2,14 [0,6; 4,6] | 2,13 [0,6; 7,2] | 2,2 [0,9; 4,5] | H=5,5; p=0,1 | $U_{к-1}$=689, $p_{к-1}$=0,02; $U_{к-2}$=1206, $p_{к-2}$=0,1; $U_{к-3}$=1389, $p_{к-2}$=0,5; $U_{1-2}$=556, $p_{1-2}$=0,7; $U_{1-3}$=491, $p_{1-2}$=0,2; $U_{2-3}$=824, $p_{1-2}$=0,5 |
| IgG г/л | 10,3 [5,8; 14,2] | 10,3 [5,5; 14,4] | 11,4 [3,8; 14,4] | 11,4 [5,8; 14,2] | H=4,2; p=0,2 | $U_{к-1}$=789, $p_{к-1}$=0,1; $U_{к-2}$=1265, $p_{к-2}$=0,2; $U_{к-3}$=1221, $p_{к-2}$=0,1; $U_{1-2}$=535, $p_{1-2}$=0,5; U1-3=527, $p_{1-2}$=0,4; $U_{2-3}$=854, $p_{1-2}$=0,6 |
| IgE МЕ/мл | 7,4 [1,5; 71,6] | 153,1 [13,7; 910,0] | 153,1 [11,0; 1309,0] | 230,2 [14,0; 1309,0] | H=95,0; p=0,0001 | $U_{к-1}$=154, $p_{к-1}$=0,0001; $U_{к-2}$=250, $p_{к-2}$=0,0001; $U_{к-3}$=171, $p_{к-2}$=0,0001; $U_{1-2}$=572, $p_{1-2}$=0,8; $U_{1-3}$=535, $p_{1-2}$=0,4; $U_{2-3}$=812, $p_{1-2}$=0,4 |
| α-дефензины 1-3, пг/мл | 298,3 [236,5; 306,0] | 203,4 [7,8; 454,4] | 91,0 [3,4; 454,0] | 91,0 [7,8; 256,0] | H=43,0; p=0,0001 | $U_{к-1}$=862, $p_{к-1}$=0,3; $U_{к-2}$=722, $p_{к-2}$=0,0001; $U_{к-3}$=460, $p_{к-2}$=0,0001; $U_{1-2}$=354, $p_{1-2}$=0,005; $U_{1-3}$=304, $p_{1-2}$=0,001; $U_{2-3}$=822, $p_{1-2}$=0,8 |

*Примечание: $U_{к-1}$ – различия между контрольной и 1 группой, $p_{к-1}$ – статистическая значимость различий между контрольной и 1 группой; $U_{к-2}$ – различия между контрольной и 2 группой, $p_{к-2}$ – статистическая значимость между контрольной и 2 группой; $U_{к-3}$ – различия между контрольной и 3 группой, $p_{к-3}$ – статистическая значимость различий между контрольной и 3 группой $U_{1-2}$ – различия между 1 и 2 группами, $p_{1-2}$ – статистическая значимость между 1 и 2 группами; $U_{1-3}$ – различия между 1 и 3 группами, $p_{1-3}$ – статистическая значимость между 1 и 2 группами; $U_{2-3}$ – различия между 2 и 3 группами, $p_{2-3}$ – статистическая значимость между 2 и 3 группами.*

Таким образом, персистирующая бронхиальная астма у детей ассоциирована с дисбалансом врожденного и адаптивного иммунитета, проявляющимся супрессией факторов местной защиты на фоне выраженной аллергической настроенности.

**Вывод.** Ключевым иммунологическим фенотипом, характерным для персистирующей бронхиальной астмы у детей, является сочетанное снижение показателей врожденного (α-дефензинов) иммунитета на фоне гиперпродукции IgE. Выявленный дисбаланс имеет как патогенетическое, так и прогностическое значение, обосновывая необходимость разработки стратегий иммунокоррекции, направленных на восстановление иммунной защиты респираторного тракта у данной категории пациентов.

**Список литературы:**


1. Власова А.Н., Витковский Ю.А., Гаймоленко И.Н. Некоторые факторы развития обструктивного бронхита у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. Забайкальский медицинский вестник. 2022;(1):87-93. https://doi.org/10.52485/19986173_2022_1_87.
2. Дудникова Э. В., Бадьян А. С. Роль дефензинов в развитиии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению // Медицинский вестник Юга России. 2015. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defenzinov-v-razvitiii-patologicheskogo-protsessa-novye-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu (дата обращения: 26.08.2026).
3. Зуева О. С. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома в детском возрасте // Медицинские новости. 2025. №1 (364). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnaya-diagnostika-bronhoobstruktivnogo-sindroma-v-detskom-vozraste (дата обращения: 25.08.2026).
4. Красилова Е.В., Башкина О.А., Мацакова Д.В., Самотруева М.А. Заболевания органов дыхания у детей. Астраханский медицинский журнал. 2022;17(3):13-22. https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.3.13.22.
5. Леженко Г. А., Абатуров А. Е., Пашкова Е. Е., Пантюшенко Л. И. Роль α-дефензинов 1–3 в формировании антимикробной защиты у детей с рецидивирующим бронхитом, вызванным бактериями рода haemophilus // ЗР. 2013. №2 (45). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defenzinov-1-3-v-formirovanii-antimikrobnoy-zaschity-u-detey-s-retsidiviruyuschim-bronhitom-vyzvannym-bakteriyami-roda-haemophilus (дата обращения: 27.08.2026).
6. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., Назарова В.В., Коробьянц Е.А. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики // Трудный пациент. 2017. Т.15, №1-2. С.43–52.
7. Романова Е.Н., Говорин А.В., Горбунов В.В., Лукьянов С.А. Содержание дефензинов в крови при пневмониях у больных гриппом A/H1N1. Медицинская иммунология. 2012;14(3):239-242. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-3-239-242.
8. Шахова Н. В., Кашинская Т. С., Камалтынова Е. М. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 2: 5–12. https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12.
9. Kim S.R. Viral Infection and Airway Epithelial Immunity in Asthma // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – Article 9914. – DOI: 10.3390/ijms23179914.
10. Kumar K, Kaur K, Jaswal S, Aggarwal D, Saini V. Evaluation of alpha-defensins as a marker of severity in chronic obstructive pulmonary disease. Lung India. 2024 Jul 1; 41(4):259-264. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_395_23. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38953188; PMCID: PMC11302783.


**УДК 616-005.8**

Власов Т.Д., Беркович О.А., Ионова Ж.И.

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D: РОЛЬ МИКРО-РНК И ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

***ФГБУ «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия***

**Резюме.** Изучалась обеспеченность витамином D у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), уровни экспрессии микроРНК, факторов воспаления и гиперкоагуляции у пациентов с различной обеспеченностью 25(OH)D. Впервые показано, что содержание факторов воспаления, микроРНК-21,

микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214, тромбоцитов и среднего объема тромбоцитов плазмы крови выше у больных ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D, чем у пациентов без выраженного дефицита 25(OH)D. Достижение целевых значений 25(OH)D на фоне терапии холекальциферолом ассоциировано со снижением риска неблагоприятного течения ИБС.

**Ключевые слова:** витамин D, ишемическая болезнь сердца, микроРНК, воспаление, гиперкоагуляция.

Vlasov T.D., Berkovich O.A., Ionova Zh.I.

## CORONARY HEART DISEASE AND VITAMIN D STATUS: THE ROLE OF MICRO-RNAs AND INFLAMMATORY FACTORS

***First Pavlov Saint Petersburg State Medical University , Saint Petersburg, Russia***

**Resume.** Vitamin D supplementation in patients with coronary heart disease (CHD), microRNA expression levels, inflammatory factors, and hyperhoagulation factors were studied in patients with varying levels of 25(OH)D. It has been shown for the first time that the content of inflammatory factors, microRNA-21, microRNA-125a, microRNA-125b and microRNA-214, platelets and the average volume of platelets in blood plasma are higher in CHD patients than in the group without CHD, and in CHD patients with a pronounced deficiency of 25(OH)D than in patients without severe deficiency of 25(OH)D. Reaching the target values of 25(OH)D on the background of cholecalciferol therapy is associated with a reduced risk of an unfavorable course of CHD.

**Key words:** vitamin D, coronary heart disease, microRNAs, inflammation, hypercoagulation.

**Введение.** Дефицит витамина D связан со многими хроническими заболеваниями, особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Известно, что витамин D оказывает многоуровневое влияние на механизмы воспаления, играющего важную роль в атерогенезе [2]. Рецептор витамина D обнаружен в тромбоцитах человека [3], которые активируют опосредованные тканевым фактором звенья внешнего пути коагуляции крови [4]. В литературе имеются данные о роли витамина D как модулятора функции микроРНК [5]. Малоизученными в этом вопросе остаются микроРНК-214, микроРНК-21, микроРНК-125a и микроРНК-125b, имеющие сайт связывания в 3’регуляторном домене гена рецептора витамина D (VDR) [5; 6].

M.I. Jonas с соавторами в 2019 году установили отрицательную связь между экспрессией VDR и уровнями экспрессии микроРНК-214, микроРНК-125a и микроРНК-125b у больных с ожирением в висцеральной жировой ткани [7]. Установлено, что экспрессия микроРНК-21 повышена в макрофагах и атеросклеротических бляшках [8]. Таким образом, возможно эти микроРНК могут влиять и на уровень экспрессии белка VDR. Единого представления о роли дефицита витамина D в развитии и прогрессировании ИБС нет. В связи с этим актуально изучение уровня микроРНК, факторов воспаления, гемокоагуляции у больных ИБС с различной обеспеченностью витамином D.

**Цель работы** – изучить уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b, микроРНК-214, факторов воспаления, содержание тромбоцитов (ТЦ) и средний объем тромбоцитов (MPV) у больных ИБС с различным уровнем обеспеченности витамином D.

**Материал и методы.** Содержание 25(OH)D, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), интерферона-гамма (ИФН-гамма), интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови определено у 210 больных ИБС методом иммуноферментного анализа ELISA (DRG). Уровень ТЦ и MPV плазмы крови определены кондуктометрическим методом. Экспрессия микроРНК определялась методом ПЦР в реальном времени с помощью набора реагентов фирмы «Синтол» и микроРНК-специфических праймеров на амплификаторе DTlite. Уровень исследуемых микроРНК вычисляли в соответствии со стандартной процедурой 2-ΔCt.

**Результаты.** Концентрация 25(OH)D сыворотки крови у больных ИБС была ниже, чем в группе сравнения без ИБС (39,89±17,50 нмоль/л и 52,06±22,51 нмоль/л, соответственно; p=0,001) (рис. 1).

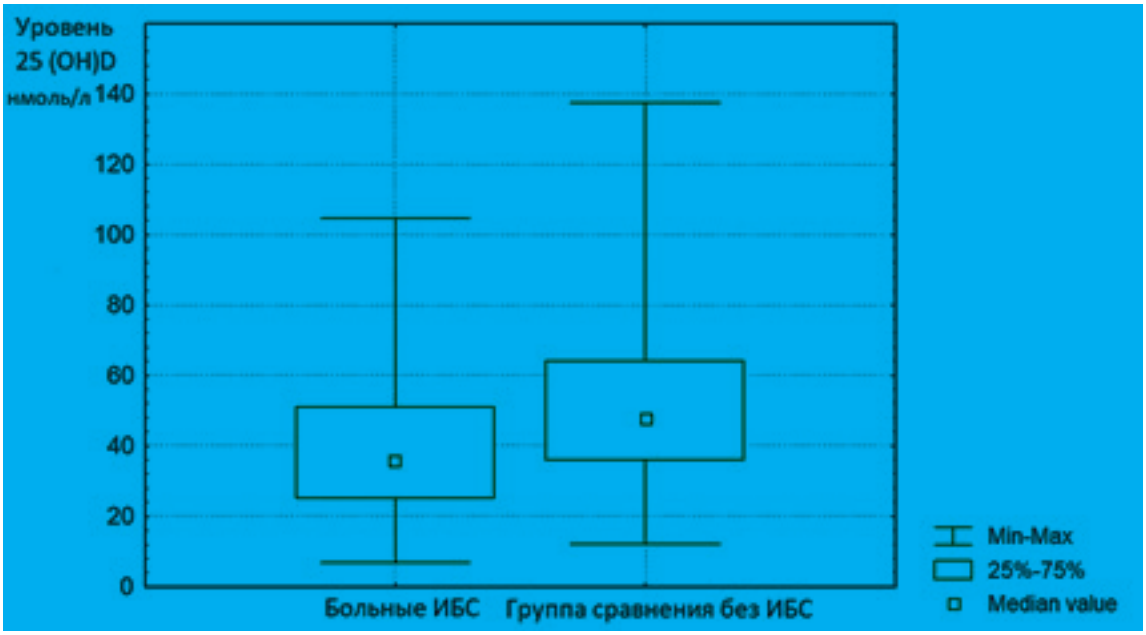



Рисунок 1. Уровень 25(OH)D сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения

Установлено, что наличие выраженного дефицита 25(OH)D ассоциировано с повышением риска ИБС (ОР=3,54; 95%ДИ: 1,88÷6,67, p=0,001), а достаточный уровень 25(OH)D связан с уменьшением риска ИБС (ОР=0,21; 95%ДИ: 0,09÷0,48, p=0,002).

У больных ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D уровень СРБ сыворотки крови был выше, чем у обследованных с недостаточностью и достаточной обеспеченностью 25(OH)D (p<0,05) (рис. 2), содержание ИФН-гамма и ИЛ-1 сыворотки крови было выше, чем у больных ИБС с уровнем 25(OH) D ≥25 и <50 нмоль/л, с недостаточностью и достаточной обеспеченностью 25(OH)D (p<0,05).

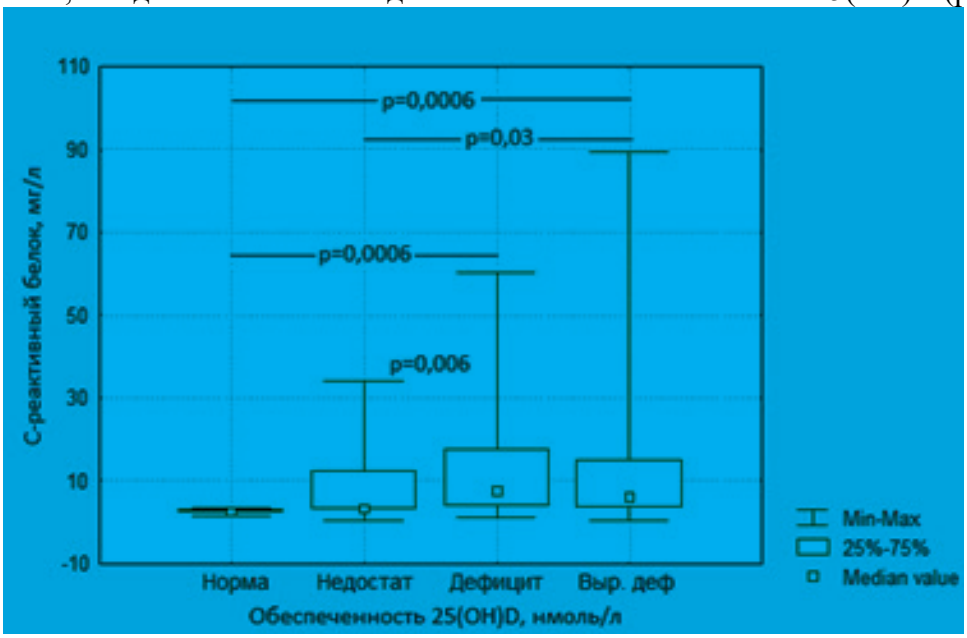



Рисунок 2. Уровень С-реактивного белка сыворотки крови у больных ИБС с различной обеспеченностью 25(OH)D

При этом у больных ИБС с уровнем 25(OH)D3 ≥25 и <50 нмоль/л уровень СРБ и ИФН-гамма был выше, чем у обследованных с достаточной обеспеченностью 25(OH)$D_3$ (p<0,05) (рис. 2). Концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 сыворотки крови была выше у пациентов с выраженным дефицитом 25(OH)D, чем у больных ИБС с уровнем 25(OH)D ≥25 и <50 нмоль/л (p<0,05).

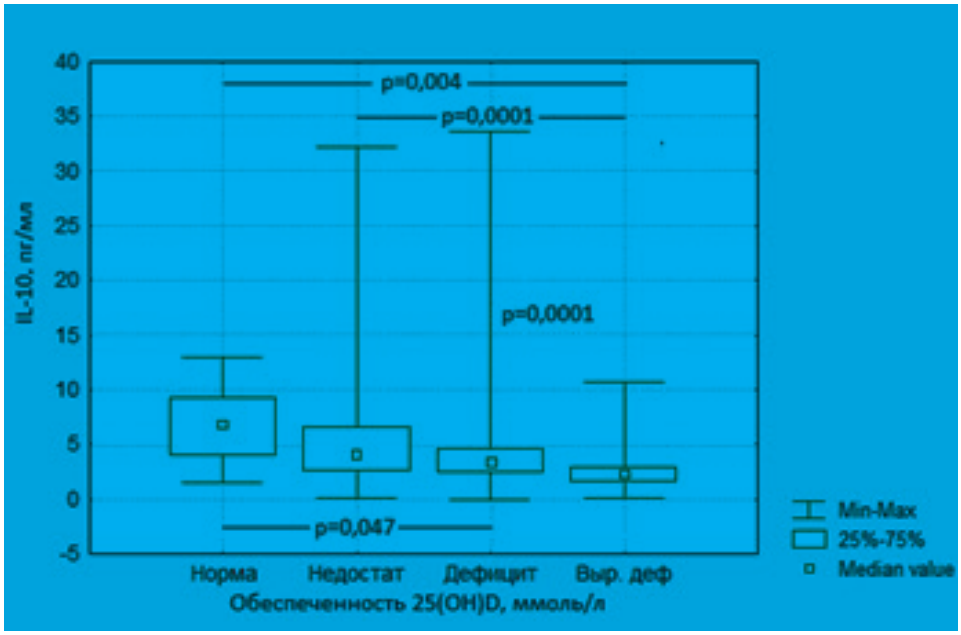



Рисунок 3. Уровень интерлейкина-10 сыворотки крови с различной обеспеченностью 25(OH)D

Уровень ИЛ-10 сыворотки крови был ниже у обследованных пациентов с выраженным дефицитом 25(OH)D, чем у больных ИБС с уровнем 25(OH)D ≥25 и <50 нмоль/л, с недостаточностью и достаточной обеспеченностью 25(OH)D ($p<0,05$) (рис. 3), и у обследованных с уровнем 25(OH)D ≥25 и <50 нмоль/л, чем с достаточной обеспеченностью 25(OH)D ($p=0,047$) (рис. 3).

Таблица 1.

Содержание тромбоцитов и средний объем тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца с различной обеспеченностью 25(OH)D

| Показатели гемокоагуляции у больных ИБС | Уровень 25(OH)$D_3$ <25 нмоль/л | Уровень 25(OH)$D_3$ ≥25 и <50 нмоль/л | Уровень 25(OH)$D_3$ ≥50 и <75 нмоль/л | Уровень 25(OH)$D_3$ ≥75 нмоль/л |
|---|---|---|---|---|
| ТЦ, $10^9$/л (n=210) | 334,22±137,83 | 277,77±108,76 | 253,57±112,67 | 206,88±24,49 |
| P | 0,001 | 0,21 | 0,52 | 0,04 |
| MPV, фл (n=210) | 10,90±1,63 | 9,76±1,44 | 9,60±1,34 | 8,36±1,66 |
| p | 0,001 | 0,86 | 0,33 | 0,000 |
| Примечание — p — доверительный уровень вероятности критерия Хи-квадрат при сравнении уровня тромбоцитов и среднего объема тромбоцитов у больных ИБС с различной обеспеченностью 25(OH)D | | | | |

У больных ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D уровень ТЦ сыворотки крови и MPV были выше, чем у обследованных с уровнем 25(OH)D ≥25 ($p<0,05$) (табл. 1).

Экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови была выше у больных ИБС с дефицитом 25(OH)D с уровнем менее 50 нмоль/л, чем у обследованных пациентов с достаточной обеспеченностью 25(OH)D ($p<0,05$) (рис. 4).

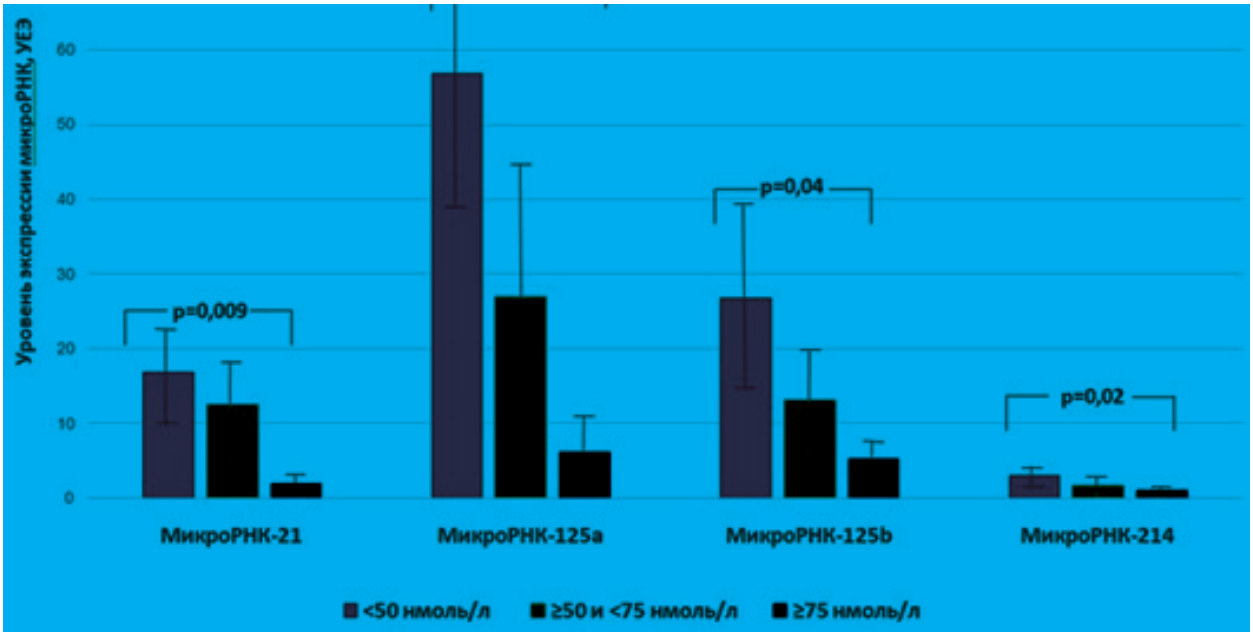



Рисунок 4. Экспрессия микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214 в плазме крови больных ишемической болезнью сердца с различной обеспеченностью 25(OH)D

Проведено проспективное динамическое наблюдение за 390 больными ИБС, средний возраст – 61,97±9,16 года). Средний срок наблюдения за больными составил 7,21±3,24 года (от 1 года до 17 лет). В ходе динамического проспективного наблюдения производилась оценка комбинированных клинических исходов (ККИ), к которым относились возобновление клинических проявлений стенокардии после проведенной реваскуляризации миокарда при помощи чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, развитие ИМ, инсульта, транзиторной ишемической атаки, жизнеугрожающих аритмий, летального исхода, прогрессирование сердечной недостаточности. У 230 (58,5 %) больных ИБС, включенных в проспективное исследование, был зафиксирован ККИ.

Пациентам с дефицитом и недостаточностью 25(OH)D рекомендован прием холекальциферола (Вигантол, Португалия) в дозировках в соответствие с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов 2016 года, пересмотренным в 2021 г. [9]. У пациентов, достигших целевые значения 25(OH)D, ККИ выявлялась реже, чем у больных без достижения целевых значений 25(OH)D (p=0,002). При проведении статистического анализа установлено, что достижение целевых значений 25(OH)D на фоне терапии холекальциферолом ассоциировано со снижением риска неблагоприятного течения ИБС (ОШ=0,22; 95%ДИ: 0,08÷0,58, p=0,002).

**Заключение.** Содержание факторов воспаления, микроРНК-21, микроРНК-125a, микроРНК-125b и микроРНК-214, ТЦ и MPV плазмы крови выше у больных ИБС с выраженным дефицитом 25(OH)D, чем у пациентов без выраженного дефицита 25(OH)D. Достижение целевых значений 25(OH)D ассоциировано со снижением риска неблагоприятного течения ИБС.

**Список литературы:**

1. Vitamin D and cardiovascular health / F. De la Guía-Galipienso, M. Martínez-Ferran, N. Vallecillo // Clin Nutr. – 2021. – Vol. 40(5). – P. 2946-2957. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025.
2. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure / N. Latic, R.G. Erben // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21(18) . – P. 6483. doi:10.3390/ ijms21186483.
3. Dehghani K. Effect of Vitamin D deficiency extremity and pulmonary venous thromboembolism / K. Dehghani, A. Nowrouzi, A. H. Pourdavood, Z. Rahmanian // Biomed. Res. Ther. – 2019. – Vol. 6. – P. 3107–3112.
4. Vitamin D inhibits Tissue Factor and CAMs expression in oxidized low-density lipoproteins-treated human endothelial cells by modulating NF-κB pathway / G. Cimmino, A. Morello, S. Conte [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2020. – Vol. 885. – P. 173422. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173422. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32755551.

5. MicroRNA-125b regulates vitamin D resistance by targeting CYP24A1 in the progression of gestational diabetes mellitus / K.L. Milan, R. Jayasuriya, K. Harithpriya, M. Anuradha, K.M. Ramkumar. // J Steroid BiochemMol Biol. – 2024. – Vol. 239. – P. 106475. doi: 10.1016/j.jsbmb.2024.106475. Epub 2024 Feb 11. PMID: 38350553.
6. Vitamin D3 and erythropoietin protect against renal ischemia-reperfusion injury via heat shock protein 70 and microRNA-21 expression / M.G. Golmohammadi, S. Banaei, K. Nejati, M.M. Chinifroush-Asl // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 20906. doi: 10.1038/s41598-020-78045-3. PMID: 33262439; PMCID: PMC7708832.
7. Vitamin D Receptor Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Individuals Is Regulated by miRNA and Correlates With the Pro-Inflammatory Cytokine Level / M.I. Jonas, A.A. Kuryłowicz, Z. Bartoszewicz // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20(21). – P. 5272.
8. Vitamin D and MicroRNAs in Bone / T.S. Lisse, J.S. Adams, M. Hewison // Crit Rev Eukaryot Gene Expr. – 2013. – Vol. 23(3) . – P. 195–214.
9. Дефицит витамина D у взрослых. Клинические рекомендации, 2016, пересмотр от 2021 г.

**УДК: 616.8-002:616-005.1-08**

Власова А.Н., Ширшов Ю.А.

## РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПРОЦЕССАХ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а***

**Резюме.** Изучение взаимосвязи нейровоспаления и системы гемостаза обусловлено патофизиологической двунаправленностью процессов тромбовоспаления. В отличие от традиционной модели, согласно которой активация гемостаза рассматривается, преимущественно, как следствие воспалительного повреждения сосудистой стенки, современные данные свидетельствуют о том, что тромбоциты, факторы коагуляции, нейтрофилы и нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), непосредственно участвуют в формировании и поддержании нейровоспаления. Их взаимодействие способствует нарушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), рекрутированию иммунных клеток, микроциркуляторным нарушениям и прогрессированию повреждения нервной ткани. В обзорной статье представлены актуальные сведения о роли отдельных факторов коагуляционной системы в поддержании процессов нейровоспаления.

**Ключевые слова:** нейровоспаление, микроглия, нейтрофильные внеклеточные ловушки, FXIII-A.

Vlasova A.N., Shirshov Yu. A.

## THE ROLE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN NEUROINFLAMMATION

***Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000***

Abstract. The study of the relationship between neuroinflammation and the hemostasis system is driven by the pathophysiological bidirectionality of thromboinflammatory processes. In contrast to the traditional model, in which hemostasis activation is viewed primarily as a consequence of inflammatory vascular injury, current evidence indicates that platelets, coagulation factors, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) are directly involved in the initiation and maintenance of neuroinflammation. Their interplay contributes to blood–brain barrier (BBB) disruption, immune cell recruitment, microcirculatory disturbances, and progression of neural tissue damage. This review presents up-to-date data on the role of the hemostasis system in the pathogenesis of neuroinflammation.

**Keywords:** neuroinflammation, microglia, neutrophil extracellular traps (NETs), FXIII-A.

Нейровоспаление признается ключевым звеном в развитии большинства заболеваний нервной системы, поскольку оно представляет собой универсальный ответ на повреждение тканей. Инициация и поддержание этого процесса невозможны в отрыве от системного кровотока, поскольку нейровоспаление неразрывно связано с иммунной и коагуляционной системами: клетки врожденного

иммунитета служат основным источником тканевого фактора для запуска каскада свертывания, тогда как компоненты гемостаза – фибрин(оген) и тромбин – выступают мощными эндогенными лигандами, поддерживающими хроническую активацию глиальных клеток [1,2]. В настоящее время имеются лишь ограниченные сведения о вкладе факторов системы гемостаза в патогенезе заболеваний нервной системы. Недостаточно изучены механизмы, посредством которых компоненты коагуляционного и фибринолитического каскадов модулируют нейровоспаление и влияют на процессы репарации нервной ткани, что затрудняет прогнозирование течения заболевания и разработку эффективных патогенетических подходов.

**Цель исследования:** анализ и обобщение современных данных о роли системы гемостаза в процессах нейровоспаления.

**Материалы и методы.** Систематический анализ отечественных и зарубежных публикаций, индексируемых в информационных базах eLibrary, PubMed и MEDLINE за период с августа 2023 г. по 2026 г. Поиск литературы осуществлен с использованием ключевых слов на русском и английском языке: «нейровоспаление», «микроглия», «нейтрофильные внеклеточные ловушки», «FXIII-A».

Нейровоспаление выступает важным патогенетическим звеном черепно-мозговых травм, инсультов, ряда многих нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний. Хроническое воспалительное состояние возникает в результате активации врожденных и адаптивных иммунных реакций в центральной нервной системе (ЦНС). Данный процесс регулируется сложным взаимодействием резидентных иммунных клеток, инфильтрирующих периферических иммунных клеток и целого ряда молекулярных медиаторов, таких как цитокины, хемокины и внеклеточные везикулы [3]. Среди клеток, постоянно присутствующих в ЦНС, центральную роль занимает микроглия, имеющая несколько динамических фенотипов - нейропротекторный (M1) и нейротоксичный (M2). При хронических нейродегенеративных заболеваниях длительная активация микроглии часто приводит к усилению воспалительных процессов, поддерживая патогенный цикл иммуноопосредованного повреждения [4].

Цитокины выполняют функцию ключевых регуляторов иммунных сигналов в ЦНС, выступая одновременно в качестве мощных индукторов воспалительных реакций и супрессивных молекул, ограничивающих процессы нейровоспаления. Провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6), секретируемые активированной микроглией (M1) и астроцитами, индуцируют синтез нейротоксических факторов (активные формы кислорода (АФК), металлопротеиназы (ММП), ФНО-α (фактор некроза опухолей- α), оксид азота (NO), способствующих процессам повреждения нейронов головного мозга. Противовоспалительные цитокины IL-10 и TGF-β (трансформирующий фактор роста-β) ограничивают воспаление и поддерживают репарацию нервной ткани. IL-10 подавляет провоспалительные цитокины и способствует фагоцитозу клеточного детрита микроглией через активацию рецепторов TREM2 (триггерными рецепторами, экспрессируемыми на миелоидных клетках), TGF-β модулирует активацию глии и выживаемость нейронов [5]. Примечательно, что хроническое нейровоспаление может привести к прайммингу (от англ. priming – «подготовка», «эффект предшествования») микроглии – состоянию, при котором микроглия становится гиперчувствительной к последующим раздражителям. Праймированная микроглия проявляет усиленную воспалительную реакцию при вторичной активации, что способствует сохранению нейровоспаления при хронических заболеваниях [6].

Нейровоспаление может индуцироваться как иммунными клетками периферической крови, так и эндогенными белковыми агрегатами. Патологические формы β-амилоида и тау-белка при болезни Альцгеймера активируют инфламмасомы и микроглию, тогда как α-синуклеин через TLR2 (толл - подобные рецепторы 2) на микроглии стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов при болезни Паркинсона [7].

Повреждение эндотелия и дисфункция ГЭБ, наблюдаемые при патологиях ЦНС, сопровождаются проникновением плазменных белков в головной мозг и активацией свертывающей системы. Фибрин является одним из наиболее изученных связующих звеньев между нарушением барьерной функции и нейровоспалением [8]. После проникновения фибриногена в ЦНС и его превращения в фибрин, образуется внеклеточный матрикс, способный взаимодействовать с клетками микроглии [1]. Накопленный в периваскулярных пространствах фибрин при взаимодействии с интегриновыми

рецепторами CD11b/CD18 на поверхности микроглии активирует внутриклеточные сигнальные пути (NF-κB, MAPK, PI3K/AKT) и изменяет транскрипционный профиль микроглии в сторону нейротоксического состояния, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов, АФК и нейротоксических факторов [2].

Повреждение эндотелия церебральных сосудов запускает каскад коагуляции с образованием тромбина, который через рецепторы, активируемые протеазами-1,4 (PAR1, PAR4) индуцирует активацию тромбоцитов, эндотелия и микроглии, инициируя провоспалительные сигналы. Это обуславливает экспрессию P-селектина и фосфатидилсерина, способствующих усилению взаимодействия нейтрофилов с тромбоцитами. Активированные тромбоциты высвобождают белок HMGB1 (молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением), который индуцирует литический нетоз нейтрофилов (NETosis) - процесс образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). Образующиеся NETs формируют с фибрином и фактором XIII-A стабильный тромбовоспалительный матрикс, который усугубляет окклюзию и сосудистую дисфункцию. Таким образом, PAR-опосредованная тромбиновая сигнализация и HMGB1-зависимый NETosis выступают ключевыми звеньями, связывающими коагуляцию с активацией врожденного иммунитета и развитием нейровоспаления при сосудистых поражениях мозга [9,10,11].

Особый интерес представляет работа Soltani и его коллег, опубликованная в 2025 году. Авторами было установлено наличие FXIII-A в нейтрофилах, его транслокация на поверхность при литическом нетозе и локализация совместно с маркерами NETs. Кроме того, было показано, что трансглутаминазная активность FXIII-A способствует взаимодействию NETs с фибрином/ фибриногеном и удержанию нейтрофилов внутри фибриновой матрицы [12]. Исследование проводилось преимущественно с использованием экспериментальных моделей взаимодействия NETs и фибрина, поэтому его результаты еще нельзя экстраполировать на нейровоспаление у пациентов. Тем не менее, сочетание этих данных с установленной ролью фибрина в активации микроглии формирует биологически обоснованную гипотезу о возможной роли FXIII в нейроваскулярном тромбовоспалении [13].

**Выводы.** Система гемостаза и нейровоспалении представляют собой не автономную, а единую концепцию тромбовоспалительного ответа, в которой коагуляционные компоненты выполняют иммунорегуляторные функции, а клетки врождённого иммунитета и их эффекторные механизмы напрямую влияют на тромбообразование. Ключевую роль в этом процессе играют тромбоцитарно нейтрофильные взаимодействия, литический нетоз, активация контактного пути коагуляции и нарушение барьерной функции нейроваскулярной единицы. Учитывая многогранность и неоднозначность научных данных, актуальность и перспективность продолжения дальнейших изысканий в данной области не вызывает сомнений.

**Список литературы:**

1. Khoury R., Chapman J. Inflammation and coagulation in neurologic and psychiatric disorders. Seminars in thrombosis and hemostasis. Thieme Medical Publishers, Inc. 2025. 51 (04). 465-470. DOI: 10.1055/s-0044-1801824. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39848256/ (date of the application: 10.08.2026).
2. Chen Y., Han L., Zhu D. S et al. Fibrinogen and neuroinflammation in the neurovascular unit in stroke. Journal of inflammation research. 2025. 4567-4584. DOI: 10.2147/JIR.S496433. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40191094/c (date of the application: 14.08.2026).
3. Müller L., Di Benedetto S. Neuroimmune crosstalk in chronic neuroinflammation: microglial interactions and immune modulation. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2025. 19. 1575022. DOI: 10.3389/fncel.2025.1575022 – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40260075/ (date of the application: 11.08.2026)
4. Wang S., Chen H., Xu J. et al. Microglia–neuron crosstalk: An intimate molecular conversation in neurodegeneration. International Journal of Molecular Sciences. 2026. 27(4). 2011. DOI: 10.3390/ ijms27042011. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12940662/ (date of the application: 11.08.2026)
5. Müller L., Di Benedetto S., Müller V. From homeostasis to neuroinflammation: insights into cellular and molecular interactions and network dynamics. Cells. 2025. 14(1). 54. DOI: 10.3390/cells14010054 –

URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11720143/ (date of the application: 08.08.2026)
6. Müller L., Di Benedetto S., Müller V. Reframing brain aging: neuroinflammation as an interconnected network process. Frontiers in Aging. 2026. 7. 1858763. DOI: 10.3389/fragi.2026.1858763. – URL: https://www.frontiersin.org/journals/aging/articles/10.3389/fragi.2026.1858763/full (date of the application: 02.08.2026)
7. Müller L., Di Benedetto S., Müller V. The dual nature of neuroinflammation in networked brain. Frontiers in Immunology. 2025. 16. 1659947. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1659947. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12404926/ (date of the application: 02.08.2026)
8. Jin C., Zhao Y. The interplay between neuroinflammation and endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease. Frontiers in Immunology. 2026. 17. 1809556. DOI: 10.3389/fimmu.2026.1809556. – URL: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2026.1809556/full (date of the application: 03.08.2026)
9. Denorme F., Ajanel A., Campbell R. A. Immunothrombosis in neurovascular disease. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2024. 8(1). 102298. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.102298. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2475037923057266 (date of the application: 02.08.2026)
10. Li L., Stegner D. Immunothrombosis versus thrombo-inflammation: platelets in cerebrovascular complications. Research and practice in thrombosis and haemostasis. 2024. 8(1). 102344. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102344. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2475037924000335 (date of the application: 04.08.2026)
11. Chou M. L. et al. Blood–brain crosstalk: the roles of neutrophils, platelets, and neutrophil extracellular traps in neuropathologies. Trends in neurosciences. 2023. 46(9). 764-779. DOI: 10.1016/J.TINS – URL: https://www.academia.edu/105048103/Blood_brain_crosstalk_the_roles_of_neutrophils_platelets_and_neutrophil_extracellular_traps_in_neuropathologies (date of the application: 09.08.2026)
12. Awan M., Papez M., Walvekar A. P. et al. Surface-bound FXIII enhances deposition and straightness of fibrin fibers. Biophysical Reports. 2025. 5(2). DOI: 10.1016/j.bpr.2025.100207. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12002612/ (date of the application: 06.08.2026)
13. Soltani F., Welman M., Samani S. E. et al. Factor XIII-A transglutaminase contributes to neutrophil extracellular trap (NET)-mediated fibrin (ogen) network formation and crosslinking. Thrombosis and Haemostasis. 2025. 125(11). 1099-1114. DOI: 10.1182/blood.2024025321. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39869827/ (date of the application: 06.08.2026)

**УДК: 616-092:578.834.1**

Гайдукова Т.В.

## АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА С КОАГУЛОПАТИЕЙ ПРИ ТЯЖЁЛОМ COVID-19

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита.***

**Резюме.** Цель исследования – оценить ассоциации между показателями врождённого иммунитета и фенотипами коагулопатии у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым COVID-19. Проведено одноцентровое обсервационное исследование 96 пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, и 40 условно здоровых лиц. Пациенты с COVID-19 были распределены по данным тромбодинамики на группы выраженной гиперкоагуляции (n=25), гиперкоагуляции (n=30), нормокоагуляции (n=22) и гипокоагуляции (n=19). Кровь исследовали на 6–10-й день заболевания перед очередным введением терапевтической дозы низкомолекулярного гепарина. Оценивали показатели коагулограммы, тромбодинамики, субпопуляции моноцитов, маркеры эндотелиальной активации, воспаления и органного повреждения. Во всех группах COVID-19 по сравнению с контролем выявлялись повышение фибриногена и удлинение АЧТВ; результаты интерпретировали с учётом антикоагулянтной терапии. Скорость роста сгустка при выраженной гиперкоагуляции превышала контроль в 1,8 раза ($p<0,001$), а спонтанные сгустки выявлялись только в этой группе и появлялись в среднем на 13-й минуте исследования.

Гипокоагуляционный фенотип характеризовался снижением размера и плотности сгустка. Полученные данные указывают на ассоциацию нарушений врождённого иммунитета, эндотелиальной активации и гемостаза, но не доказывают причинную роль отдельных маркеров.

**Ключевые слова:** COVID-19; врождённый иммунитет; коагулопатия; тромбодинамика; эндотелиальная дисфункция.

Gaidukova T.V.

## ASSOCIATION OF INNATE IMMUNITY MARKERS WITH COAGULOPATHY IN SEVERE COVID-19

***Chita State Medical Academy , Chita***

**Abstract.** The study assessed associations between innate immunity markers and coagulopathy phenotypes in patients with severe and critical COVID-19. This single-centre observational study included 96 intensive care patients and 40 apparently healthy controls. COVID-19 patients were stratified by thrombodynamics into pronounced hypercoagulation (n=25), hypercoagulation (n=30), normocoagulation (n=22), and hypocoagulation (n=19). Blood samples were obtained on days 6–10 of illness before the next therapeutic low-molecular-weight heparin dose. Coagulation, thrombodynamics, monocyte subsets, endothelial activation, inflammation and organ-injury markers were assessed. Compared with controls, all COVID-19 groups showed higher fibrinogen levels and prolonged APTT; these findings were interpreted in the context of anticoagulant treatment. Clot-growth velocity in the pronounced hypercoagulation group was 1.8-fold higher than in controls ($p<0.001$), while spontaneous clots were detected only in this group, appearing at a mean of 13 minutes. The hypocoagulation phenotype was characterised by lower clot size and density. The findings indicate an association between innate immune dysregulation, endothelial activation and haemostatic abnormalities but do not establish causality.

**Key words:** COVID-19; innate immunity; coagulopathy; thrombodynamics; endothelial dysfunction.

**Введение.** Тяжёлый COVID-19 сопровождается сочетанием системного воспаления, эндотелиальной активации и нарушений гемостаза. Эти процессы могут взаимно усиливаться через активацию моноцитов и нейтрофилов, экспрессию тканевого фактора, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий и подавление фибринолиза [2–5]. Недостаточно ясно, связаны ли конкретные клеточные и гуморальные признаки врождённого иммунитета с различными фенотипами коагулопатии.

**Цель исследования**

Оценить ассоциации показателей врождённого иммунитета, эндотелиальной активации и органного повреждения с фенотипами коагулопатии у пациентов с тяжёлым COVID-19.

**Материалы и методы**

Проведено одноцентровое обсервационное исследование с ретроспективным анализом клинико-лабораторных данных. Включены 96 взрослых пациентов с подтверждённым методом ОТ-ПЦР COVID-19, тяжёлым или крайне тяжёлым течением и поражением лёгких КТ-3–КТ-4, а также 40 условно здоровых лиц контрольной группы. Медиана возраста пациентов составила 66,4 [63,0; 72,0] года; мужчины – 56 (58,3%). Пациенты были распределены по параметрам тромбодинамики: выраженная гиперкоагуляция – 25 (26,0%), гиперкоагуляция – 30 (31,2%), нормокоагуляция – 22 (22,9%), гипокоагуляция — 19 (19,8%). Забор венозной крови выполняли на 6–10-й день заболевания перед очередным введением терапевтической дозы низкомолекулярного гепарина. Определяли показатели коагулограммы и тромбодинамики, субпопуляции моноцитов, ICAM-1, VCAM-1, PAI-1, тканевой активатор плазминогена, миелопероксидазу, MMP-2, MMP-9, NGAL и цистатин C. Количественные данные представляли как Me [Q1; Q3]; применяли критерий Краскела–Уоллиса с апостериорными сравнениями Манна–Уитни и корреляцию Спирмена. Для многомерного анализа использовали анализ главных компонент; статистически значимыми считали $p<0,05$.

**Результаты**

Во всех группах пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем выявлялись статистически значимое удлинение АЧТВ ($H=44,95$; $p<0,01$), повышение индекса АЧТВ ($H=44,90$; $p<0,01$), увеличение МНО ($H=34,22$; $p<0,01$) и повышение концентрации фибриногена по Клауссу и

фибриногена D ($p<0,001$).

Параметры тромбодинамики позволили выделить четыре фенотипа. Скорость роста сгустка была максимальной при выраженной гиперкоагуляции и превышала контроль в 1,8 раза ($p<0,001$). В группе гипокоагуляции этот показатель был ниже, чем в группах нормокоагуляции ($p<0,01$), выраженной гиперкоагуляции ($p<0,01$) и гиперкоагуляции ($p<0,001$). Размер и плотность сгустка были минимальными при гипокоагуляции. Спонтанные сгустки выявлялись только при выраженной гиперкоагуляции и появлялись в среднем на 13-й минуте исследования, что указывает на наиболее высокий протромботический потенциал этой группы [1].

Тромбоэмболические осложнения в группах гиперкоагуляции включали тромбоз глубоких вен (25%), ТЭЛА (20%), тромбофлебит подкожных вен (11%) и ишемический инсульт (4%). В группе нормокоагуляции ТЭЛА зарегистрирована в 34% случаев, тромбоз глубоких вен — в 11%; в группе гипокоагуляции — соответственно 10% и 14,3%. Эти наблюдения требуют осторожной интерпретации, поскольку частота осложнений не сопровождалась доверительными интервалами и не представлена с поправкой на возраст, коморбидность и антикоагулянтную терапию.

В исходном материале также описаны фенотип-ассоциированные изменения моноцитов, тромбоцитарного и эндотелиального звеньев, включая снижение CD14dimCD16+ в 6–10 раз и повышение sCD40L в 67–71 раз ($p<0,001$). Поскольку в доступном фрагменте не приведены абсолютные значения, размеры групп для каждого анализа и доверительные интервалы, эти результаты следует рассматривать как описательные и представить в полном варианте статьи с точными статистическими параметрами.

**Выводы**

1. У пациентов с тяжёлым COVID-19 выявлены четыре фенотипа коагуляции, различающиеся по параметрам тромбодинамики.
2. Выраженная гиперкоагуляция характеризовалась наиболее высокой скоростью роста сгустка и наличием спонтанных сгустков; гипокоагуляция — снижением размера и плотности сгустка.
3. Изменения показателей врождённого иммунитета и эндотелиальной активации ассоциировались с нарушениями гемостаза, однако поперечный наблюдательный дизайн не позволяет установить причинность.
4. Для проверки прогностической и персонализированной ценности панели маркеров необходимы проспективные исследования с клиническими исходами, коррекцией смешивающих факторов и валидацией модели.

**Список литературы:**

1. Гайдукова Т.В., Бурдиенко Т.О., Фефелова Е.В. и др. Некоторые показатели врождённого звена иммунной системы у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и их роль в развитии коагулопатии // Acta Biomedica Scientifica. – 2026. – Т. 11, № 2. – С. 118–128.
2. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 120–128.
3. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps // Journal of Experimental Medicine. – 2020. – Vol. 217, № 6. – e20200652.
4. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // Blood. – 2020. – Vol. 135, № 23. – P. 2033–2040.
5. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1089–1098.

**УДК: 616-092:612.017:616.151.5:929**

Галак И.Р.

# ВКЛАД ПРОФЕССОРА Н.Н. ЦЫБИКОВА В КОНЦЕПЦИЮ ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Роль профессора Намжил Нанзатович Цыбиков в развитии отечественной и мировой патофизиологии сложно переоценить. Одним из главных достижений Н.Н. Нанзатовича и его учеников является результат многолетнего труда–концепция единой клеточно-гуморальной защитной системы организма, включающая в себя два неразрывно связанных компонента: иммунитет и гемостаз.

**Ключевые слова:** Н.Н. Цыбиков; иммунитет; гемостаз; единая клеточно-гуморальная защитная система.

Galak I.R.

# THE CONTRIBUTION OF PROFESSOR N.N. TSYBIKOV TO THE CONCEPT OF THE INTERRELATIONSHIP BETWEEN IMMUNITY AND HEMOSTASIS

***Chita State Medical Academy , Chita***

**Abstract.** It is difficult to overestimate the role of Professor Namzhil Nanzatovich Tsybikov in the development of domestic and global pathophysiology. One of the major achievements of N.N. Tsybikov and his students—the result of many years of work – is the concept of a unified cellular-humoral protective system of the organism, comprising two inextricably linked components: immunity and hemostasis.

**Key words:** N.N. Tsybikov; immunity; hemostasis; unified cellular-humoral defense system.

Намжил Нанзатович Цыбиков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Читинской государственной медицинской академии с 1985 года. Он основал большую научную школу и один из первых начал изучать тонкие механизмы взаимосвязи систем иммунитета и гемостаза. Всю свою профессиональную жизнь он посвятил науке и фундаментальной медицине. Свой научный путь Намжил Нанзатович начинал под руководством Кузника Бориса Ильича, который задал ему научное направление - изучать механизмы взаимосвязи систем иммунитета и гемостаза. В то время уже знали, что эти две системы неразрывно связаны, однако конкретные механизмы этой взаимосвязи предстояло ещё изучить. В возрасте 32 лет профессор Цыбиков представил докторскую диссертацию на тему

«Материалы по взаимосвязи иммуногенеза и гемостаза в эксперименте», однако защиту задержали в учёном совете в связи с молодым возрастом Н.Н. Цыбикова, и только вмешательство академика Крепса Е.М. позволило защитить диссертацию. Защита состоялась в 1983 году в Ленинграде. Н.Н. Цыбиков впервые обнаружил и выделил аутоантитела к активным факторам свёртывания крови не при патологии, а в норме [17]. Это стало главным доказательством того, что эти аутоантитела выполняют регуляторную роль, а именно – роль естественных антикоагулянтов, связывающих активные факторы свёртывания, предотвращая их избыточное накопление [17]. Профессор Цыбиков вместе с профессором Кузником участвовал в разработке и в клинической апробации иммуностимуляторов «Тимовет» и «Авистимулин» для ветеринарии и птицеводства [10,12]. За это Н.Н. Цыбиков и Кузник Б.И. были номинированы на премию совета Министров СССР. Кроме этого, Намжил Нанзатович исследовал иммуностимулирующий препарат Тималин, используемый в гуманной медицине [14]. Н.Н. Цыбиков, А.В. Краденов и А.В. Степанов разработали способ определения фибринолитической активности лейкоцитов и экспериментальную модель фибринолиза, опосредованного нейтрофилами [1,19]. На сегодняшний день, профессор Цыбиков и его ученики изучают роль мукозального иммунитета в регуляции системы гемостаза. Им была показана высокая прокоагулянтная активность различных секретов слизистых здоровых и больных людей [18]. Им была выдвинута новая концепция, согласно которой на поверхности слизистых постоянно образуются активные факторы свёртывания, которые работают не только локально, но и способны

проникать в системный кровоток. Учениками Н.Н. Цыбикова активно исследуются механизмы регуляции местного иммунитета кожи, слизистой носа, полости рта, ротоглотки, конъюктивы, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и других систем [6,7,18,21,22]. В его работах было показано, что назальный секрет здоровых людей содержит более высокую концентрацию некоторых провоспалительных цитокинов по сравнению с сывороткой, а также аутоантител к ним [22].

Профессор Н.Н. Цыбиков внёс вклад в изучение каталитически-активных антител – абзимов (от англ. antibody enzyme, антитело-фермент). В своих исследованиях он применял методы препаративной иммунохимии, которые успешно внедрил в работу тогда ещё Читинского медицинского института.

Летальные осложнения инфекции COVID-19, связанные с тромбозом, натолкнули профессора Н.Н. Цыбикова на мысль, что одним из главных механизмов развития тромботических осложнений, может стать дисрегуляция иммунитета и гемостаза. Образование большого количества активных факторов свёртывания, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности приводит к смещению гемостатического потенциала в сторону тромбообразования [3,4,8]. Иммунные клетки, в частности моноциты способны выделять тканевой фактор [20]. Кроме того, нейтрофилы формируют внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), обладающие значительным прокоагулянтным и проагрегантным эффектом. Профессор Цыбиков предположил, что проникновение активных факторов свёртывания из слизистых в кровоток актуально при COVID-19 и других инфекциях. Н.Н. Цыбиков и А.В. Игнатьева исследовали содержание факторов свёртывания и состояние фибринолитической системы у детей, родившихся от матерей с новой коронавирусной инфекцией [5].

Система гемостаза создана не только для того, чтобы защищать организм от кровопотери, в первую очередь она участвует вместе с иммунной системой в защите от инфекций. Наш организм постоянно контактирует с огромным числом микроорганизмов. Система гемостаза, так же как и иммунитет, работает постоянно. Протеазы системы свёртывания способны регулировать функции иммунные клетки через активацию PAR (Protease activated receptors, рецепторы, активируемые протеазами). Тромбоциты формируют коагрегаты с различными иммунными клетками, что способствует их взаимной активации [2, 11]. Эти и другие факты подтверждают тесную взаимосвязь двух больших систем – иммунитета и гемостаза.

Профессором Н.Н. Цыбиковым и соавторами была описана роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита [7]. Вместе с профессором Кузником, Намжил Нанзатович изучал изменения иммунитета и гемостаза при старении и стрессе [13]. Ряд работ Н.Н. Цыбикова и Е.В. Фефеловой посвящены патогенетическим эффектам гипергомоцистеинемии в эксперименте и в клинике [16]. Актуальность данной темы обусловлена тем, что гипергомоцистеинемия является одним из важнейших факторов риска развития патологии сердечно-сосудистой системы [16]. Исследовано содержание окисленных липопротеидов и аутоантител к ним у здоровых людей и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [15].

Профессор Н.Н. Цыбиков внёс неоценимый вклад в развитие патофизиологии и фундаментально
й медицины. Сегодня нельзя рассматривать физиологические системы организма изолированно друг от друга, и концепция единой клеточно-гуморальной защиты это подтверждает [9].

**Список литературы:**

1. Авторское свидетельство № 1704078 A1 СССР, МПК G01N 33/48. Способ определения фибринолитической активности лейкоцитов : № 4697310 : заявл. 01.06.1989 : опубл. 07.01.1992 / А. В. Степанов, А. В. Краденов, Н. Н. Цыбиков ; заявитель ЧИТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ.
2. Бурдиенко, Т.О. Лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты в патогенезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 с различной степенью кислородной поддержки / Т. О. Бурдиенко, Е. В. Фефелова, К. Г. Шаповалов [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – № 92. – С. 47-53. – DOI 10.36604/1998-5029-2024-92-47-53.
3. Гайдукова, Т.В. Некоторые показатели врожденного звена иммунной системы у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и их роль в развитии коагулопатии / Т. В. Гайдукова, Т. О. Бурдиенко,

Е. В. Фефелова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2026. – Т. 11, № 2. – С. 118-128. – DOI 10.29413/ABS.2026-11.2.12.

4. Гайдукова, Т.В. Некоторые механизмы коагулопатии у больных COVID-19 / Н. Н. Цыбиков, Т. В. Гайдукова, К. Г. Шаповалов, Е. В. Фефелова // Материалы II Конгресса Международного общества клинической физиологии и патологии, Москва, 13–15 мая 2024 года. – Москва: ООО «Типография Офсетной Печати», 2024. – С. 319-324.
5. Игнатьева, А.В. Содержание отдельных факторов свертывания крови и фибринолиза у детей, родившихся от матерей с COVID-19 / А. В. Игнатьева, Н. Н. Цыбиков // III научно-практическая конференция "Персонализированная медицина с точки зрения патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики" : Сборник научных трудов Ежегодной научно-практической конференции с международным участием, Чита, 28–30 ноября 2024 года. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2024. – С. 106-110.
6. Кибалина, И. В. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в патогенезе атопического дерматита / И. В. Кибалина, Е. В. Фефелова, Н. Н. Цыбиков // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 4. – С. 71-75. – DOI 10.52485/19986173_2020_4_71.
7. Кибалина, И.В. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль / И. В. Кибалина, Н. Н. Цыбиков // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 1. – С. 34-40. – DOI 10.25208/vdv478.
8. Кузник, Б.И. Активация тромбоцитов и механизмы формирования тромбоэмболий у больных с тяжелым течением COVID-19. Альтернативные механизмы деятельности системы гемостаза / Б. И. Кузник, Ю. Н. Смоляков, Н. Н. Цыбиков, К. Г. Шаповалов // Успехи современной биологии. – 2023. – Т. 143, № 4. – С. 335-358. – DOI 10.31857/S0042132423040075.
9. Кузник, Б. И. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гемостаза: единая система защиты организма / Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбиков // Успехи современной биологии. – 1981. – Т. 92, № 2. – С. 243-260.
10. Кузник, Б. И. Влияние полипептидов из вилочковой железы, костного мозга и сумки Фабрициуса на иммуногенез и гемостаз у неонатально тимэктомированных и эмбрионально бурсэктомированных цыплят / Б. И. Кузник, А. В. Степанов, Н. Н. Цыбиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1987. – Т. 103, № 4. – С. 449-451.
11. Цыбиков, Н.Н., Роль тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в патогенезе коагулопатии у больных COVID-19 / Н. Н. Цыбиков, Е. В. Фефелова, Т. В. Гайдукова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2025. – № 4. – С. 29-38. – DOI 10.25555/THR.2025.4.1166.
12. Кузник, Б. И. О роли тимуса и сумки Фабрициуса в регуляции системы гемостаза / Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбиков // Успехи физиологических наук. – 1989. – Т. 20, № 4. – С. 77-93.
13. Кузник, Б.И. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система организма. Эпигенетические механизмы регуляции / Б. И. Кузник, Н. И. Чалисова, Н. Н. Цыбиков [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 3. – С. 51-68. – DOI 10.31857/ S030117982002006X.
14. Кузник, Б. И. Тималин как модулятор иммуногенеза и гемостаза / Б. И. Кузник, Г. Б. Будажабон, Н. Н. Цыбиков // Фармакология и токсикология. – 1984. – Т. 47, № 1. – С. 67-71.
15. Фефелова, Е.В. Содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Е. В. Фефелова, Б. С. Хышиктуев, М. В. Максименя [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 6-8.
16. Фефелова, Е.В. Субпопуляции лимфоцитов и уровень цитокинов при экспериментальной гипергомоцистеинемии / Е. В. Фефелова, П. П. Терешков, А. А. Дутов, Н. Н. Цыбиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 3. – С. 336-338.
17. Цыбиков, Н.Н. Доказательство иммунного механизма регуляции ферментов гемостаза / Н. Н. Цыбиков, Б. И. Кузник, М. И. Рудник // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982. – Т. 93, № 5. – С. 8.
18. Цыбиков, Н.Н. Коагулирующие и фибринолитические свойства назального секрета у больных хроническими риносинуситами / Н. Н. Цыбиков, Е. В. Егорова, М. О. Иванов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 4. – С. 87-93. – DOI

10.52485/19986173_2018_4_87.
19. Цыбиков, Н. Н. Лейкофибринолиз, усиленный адгезией лейкоцитов к сгустку антифибриновыми антителами / Н. Н. Цыбиков, А. В. Краденов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1991. – Т. 35, № 4. – С. 12-13. – EDN ZEYDVR.
20. Цыбиков, Н. Н. Мононуклеарные фагоциты - связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом / Н. Н. Цыбиков // Успехи физиологических наук. – 1983. – Т. 14, № 4. – С. 27-29.
21. Цыбиков, Н.Н. Уровень белка теплового шока-70, цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при пародонтите / Н. Н. Цыбиков, С. В. Баранов, Б. И. Кузник [и др.] // Стоматология. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 16-18.
22. Tsybikov, N.N. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis / N. N. Tsybikov, B. I. Kuznik, E. V. Egorova [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. – 2015. – Vol. 36, No. 6. – P. 473-480. – DOI 10.2500/aap.2015.36.3880.

**УДК: 616-092:616.151.5**

Галак И.Р., Иванов А.А., Сенотрусов А.В., Нимаев А.Ж., Цыбиков Н.Н.

## РОЛЬ ФАКТОРОВ ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА В ИНДУЦИРОВАННОМ ТРИПСИНОМ СВЁРТЫВАНИИ ЦИТРАТНОЙ ПЛАЗМЫ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Исследовалось индуцированное трипсином свёртывание деплетированной по факторам протромбинового комплекса цитратной плазмы. Показано, что постепенное удаление факторов протромбинового комплекса из плазмы приводит к удлинению времени трипсин-индуцированного свёртывания вплоть до полного прекращения.

**Ключевые слова:** трипсин; факторы протромбинового комплекса.

Galak I.R., Ivanov A.A., Senotrusov A.V., Nimaev A.Zh., Tsybikov N.N.

## THE ROLE OF PROTHROMBIN COMPLEX FACTORS IN TRYPSIN-INDUCED CLOTTING OF CITRATED PLASMA

***Chita State Medical Academy, Chita***

**Abstract.** Trypsin-induced clotting of citrated plasma depleted of prothrombin complex factors was investigated. It was shown that the progressive removal of prothrombin complex factors from the plasma leads to a prolongation of the trypsin-induced clotting time, culminating in the complete cessation of clotting.

**Key words:** trypsin; protrombin complex factors.

**Введение.** Большая часть активных факторов свёртывания крови являются сериновыми протеазами, формирующие каскад реакций активации проферментов [9]. Ключевым этапом коагуляционного гемостаза является образование тромбина – сериновой протеазы, катализирующей превращение фибриногена в фибрин [3]. Помимо этого, тромбин способствует стабилизации последнего путём активации фактора XIII, активирует тромбоциты, действуя на PAR-1 и PAR-4 и выполняет ряд других функций [11,12]. Все факторы свёртывания, являющиеся сериновыми протеазами, содержат в своей структуре протеазный домен трипсина [4], что наталкивает на мысль о наличии у него прокоагулянтого эффекта. Актуальность темы обусловлена тем, что при таких заболеваниях как острый панкреатит и панкреонекроз, трипсин и другие протеазы попадают в системный кровоток, усиливают повреждение, стимулируют иммунные систему, что может способствовать развитию как тромботических, так и геморрагических осложнений [8]. Предполагается, что высвобождение трипсина в кровоток при сепсисе, шоках различной этиологии и других критических состояниях, приводит к активации системы свёртывания с последующим развитием массивных тромбозов [1]. И.Э. Памирский и др. показали, что добавление трипсина в плазму ускоряет её свёртывание в тестах протромбинового времени, тромбинового времени и в активированном времени рекальцификации

[2]. Ещё в первой половине XX века было показано, что свёртывание плазмы трипсином может быть достигнуто без добавления каких-либо иных индукторов коагуляции [5]. Всё это демонстрирует наличие прокоагулянтого эффекта трипсина, механизмы которого изучены недостаточно.

**Цель исследования.** Исследовать трипсин-индуцированное свёртывание деплетированной по факторам протромбинового комплекса плазмы в эксперименте in vitro.

**Методы исследования.** Эксперименты проводились на обеднённой тромбоцитами пулированной цитратной плазме, полученной от 10 относительно здоровых добровольцев. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации. Все добровольцы подписали информированное добровольное согласие. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета (ЛЭК) ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (24.11.2025г., протокол № 132). За две недели до взятия крови, добровольцы не принимали никаких лекарственных препаратов. Забор крови осуществлялся из кубитальной вены натощак в пробирки с 3.2% раствором цитрата натрия. Первую порцию крови отбрасывали в связи с попаданием в неё прокоагулянтных факторов. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. Полученную плазму отбирали и для каждого образца определяли протромбиновое время (ПВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ) и концентрацию фибриногена по Клауссу. После чего все образцы пулировали и определяли эти же параметры для пула. Пулированную плазму разливали по аликвотам и замораживали при -75С до проведеня эксперимента. Время от заморозки до проведения эксперимента составило не более одной недели.

Синтез сульфата бария ($BaSO_4$). Для синтеза было взято 36,4 г. дигидрата хлорида бария ($BaCl_2*2H_2O$) и 20 г. сульфата аммония ($(NH_4)2SO_4$). К раствору $BaCl_2$ из капельной воронки добавляли раствор $(NH_4)2SO_4$ при постоянном перемешивании. В ходе реакции ионного обмена образуется осадок $BaSO_4$ и растворимый хлорид аммония.

$$BaCl_2 + (NH_4)2SO_4 \rightarrow \downarrow BaSO_4 + 2NH_4Cl$$

$$Ba_2+ + SO4_2- \rightarrow \downarrow BaSO_4$$

После полного смешивания растворов, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Осадок оставляли на ночь, после чего сливали надосадочную жидкость и промывали осадок дистиллированной водой. Процедуру промывки осуществляли до прекращения обнаружения хлорида аммония в надосадочной жидкости. Осадок фильтровали на воронке Бюхнера под вакуумом с дополнительной промывкой. Полученный осадок сушили при комнатной температуре до полного высыхания. Высушенный осадок измельчали в ступке, хранили в плотно закрытой стеклянной таре. Выход конечного продукта составил 27,9 г. (~80% от теории).

Для подбора оптимальной прокоагулянтной концентрации трипсина исследовали свёртывание полученной ранее плазмы при его добавлении в плазму в соотношении 1:1 так, чтобы конечные концентрации составили: 1, 2.5, 5, 10, 25, 50 и 100 μM. В качестве контрольного опыта, исследовали свёртывания этой же плазмы после добавления 1 ед. NIH тромбина (ООО «Лабораторные решения»).

Для удаления факторов протромбинового комплекса, плазму инкубировали с BaSO4 из расчёта 100 мг/мл. Каждые 5 минут часть плазмы отбирали и осаждали BaSO4 центрифугированием при 3000 об/мин в течение 5 минут. В полученной плазме определяли протромбин по Квику с помощью использовали тромбопластин-кальциевой смеси (ООО «Лабораторные решения»). Параллельно измеряли время свёртывания после внесения трипсин-кальциевой смеси. Конечная концентрация трипсина после внесения в плазму составила 10 μM. Каждый эксперимент проведён в 2-3 технических повторах.

Анализ полученных данных проведён в программе Origin 2024. Результаты предствленны как среднее значение и среднеквадратичное отклонение (M±SD).

**Полученные результаты.** Коагуляционные параметры каждого образца плазмы (таблица 1) находились в пределах референсных значений и сопоставимы друг с другом.

| № донора | ПВ, сек | МНО | АПТВ, сек | ТВ, сек | Фибриноген, г/л |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 12.8±0.06 | 0.99±0.005 | 29.9±0.06 | 17.8±0.26 | 3.4±0.17 |
| 2 | 12.8±0.06 | 0.99±0.005 | 27.6±0.15 | 18.8±0.35 | 2.3±0.3 |
| 3 | 12.5±0.17 | 0.96±0.01 | 35.0±0.1 | 18.6±0.42 | 2.5±0.3 |
| 4 | 13.4±0.06 | 1.03±0.004 | 27.8±0.06 | 16.7±0.25 | 3.7±0.17 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 13.2±0.1 | 1.02±0.008 | 29.3±0.2 | 19.3±0.38 | 2.5±0.35 |
| 6 | 12.9±0.06 | 1.0±0.005 | 32.4±0.06 | 20.0±0.3 | 2.0±0.2 |
| 7 | 13.6±0.1 | 1.05±0.008 | 35.0±0.2 | 18.2±0.3 | 2.9±0.3 |
| 8 | 12.5±0.06 | 0.96±0.005 | 34.6±0.1 | 18.2±0.35 | 2.4±0.3 |
| 9 | 12.7±0.17 | 0.98±0.01 | 32.5±0.06 | 18.7±0.3 | 2.5±0.35 |
| 10 | 13.2±0.12 | 1.02±0.009 | 28.0±0.06 | 18.8±0.1 | 2.5±0.3 |
| Пул | 12.8±0.1 | 0.99±0.008 | 30.6±0.1 | 18.5±0.2 | 2.4±0.05 |

Прокоагулянтный эффект трипсина выявлен при добавлении трипсина в диапазоне концентраций 1-10 μM. При добавлении больших концентраций трипсина, свёртывание плазмы не регистрировалось. Минимальное время свёртывания отмечалось при внесении в плазму трипсина в концентрации 10 μM, которое сопоставимо с внесением 0.5 ед. NIH тромбина. Можно справедливо заметить, что в эксперименте используется трипсин вместе с $CaCl_2$, а внесение ионов $Ca^{2+}$ стимулирует свёртывание плазмы (время рекальцификации). В данном случае, прокоагулянтный эффект обусловлен трипсином и $Ca^{2+}$ совместно, а не только наличием $Ca^{2+}$. На это указывает достаточно короткое время свёртывания при внесении трипсина в концентрациях 5 и 10 μM, а добавление же только $CaCl_2$ не может стимулировать коагуляцию плазмы так быстро. Это подтверждается и результатами полученными И.Э. Памирским и др. Трипсин сокращает протромбиновое время (где также вносится $CaCl_2$) и активированное время рекальцификации [2].

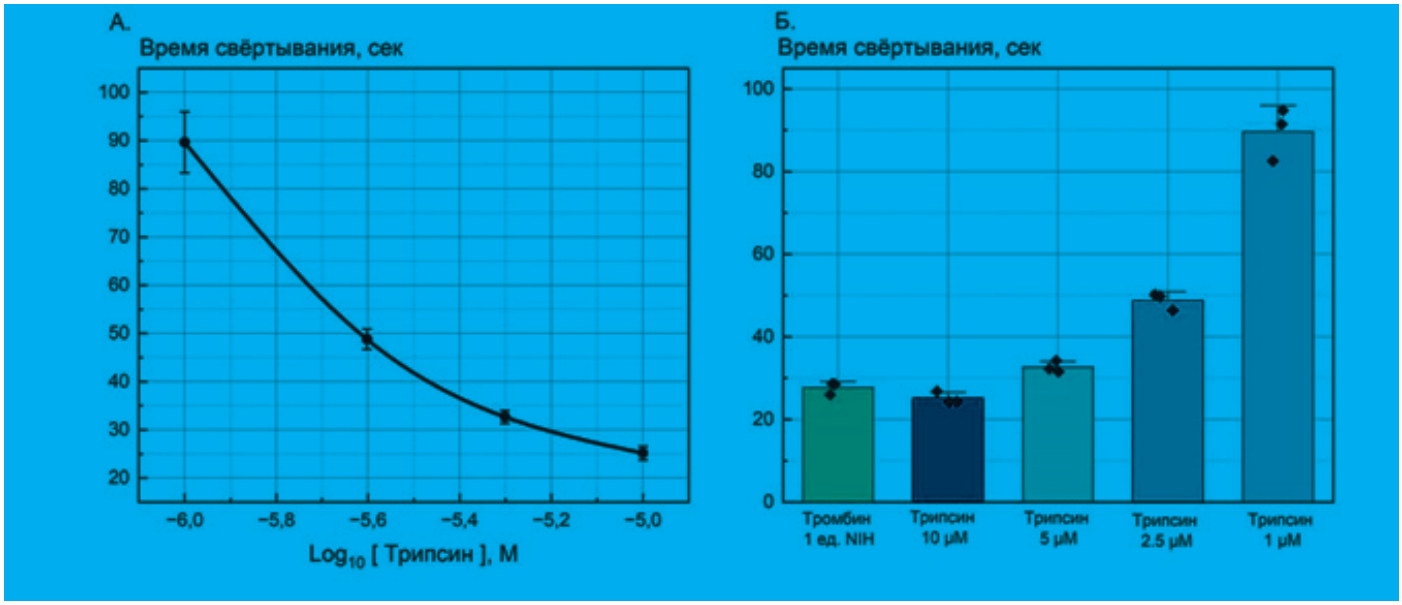



Рисунок 1. А. Зависимость времени свёртывания пулированноой плазмы от конечной концентрации добавленного трипсина. Ось абсцисс представлена в логарифмическом масштабе. Б. Время свёртывания пулированной плазмы при внесении тромбина и различных концентраций трипсина.

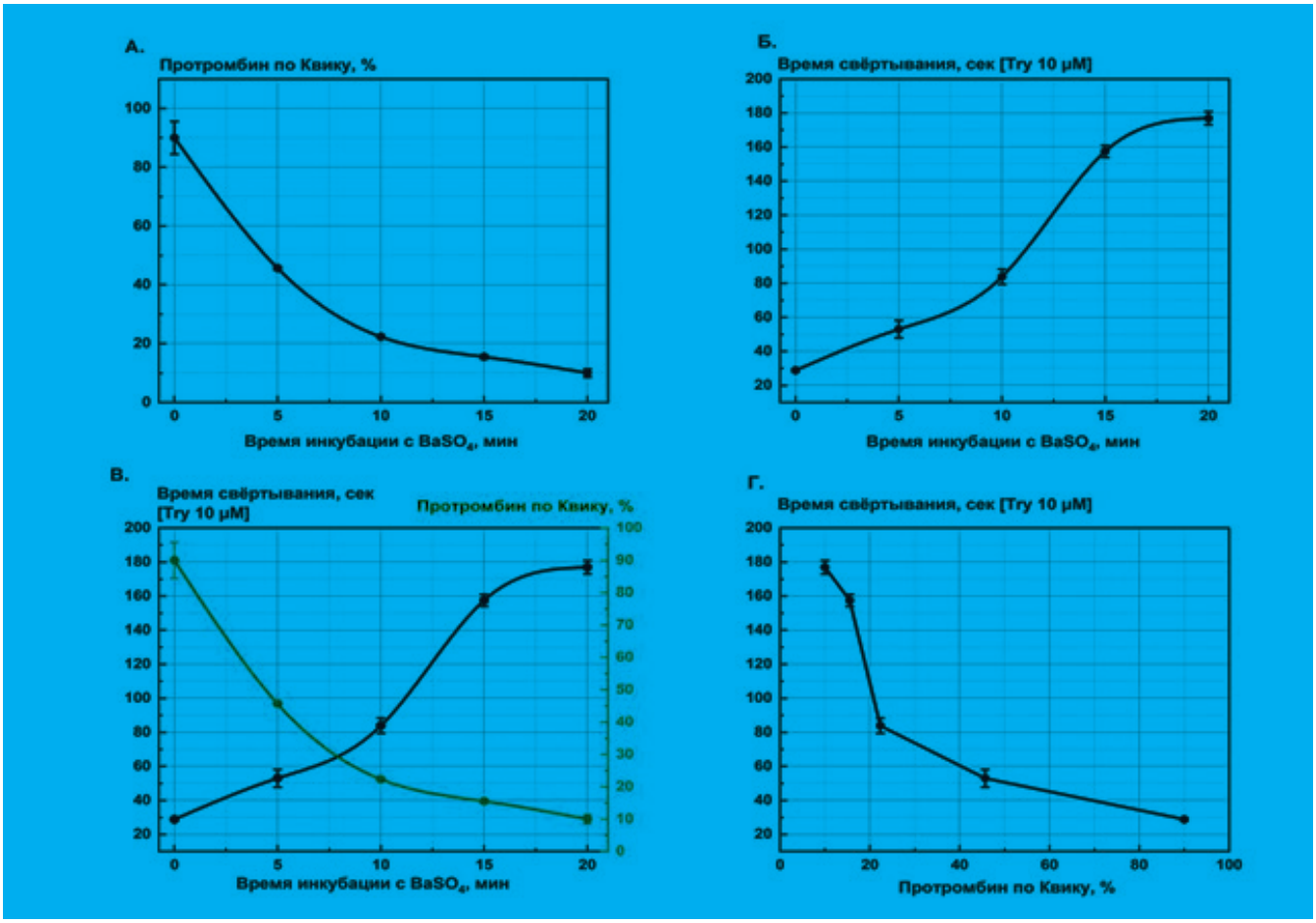



Рисунок 2. А. Зависимость протромбина по Квику от времени инкубации плазмы с $BaSO_4$. Б. Зависимость времени трипсин-индуцированного свёртывания от времени инкубации плазмы с $BaSO_4$. В. Интегрированный график сочетающий графики А и Б. Г. Зависимость времени трипсин-индуцированного свёртывания от протромбина по Квику.

По мере удаления факторов протромбинового комплекса из плазмы, регистрируется удлинение времени свёртывания, индуцированного трипсином. Инкубация плазмы с $BaSO_4$ более 20 минут приводило к практически полному истощению факторов протромбинового комплекса (протромбин по Квику 0-1%), а свёртывание индуцированное трипсином, не регистрировалось.

Заключение. На основании полученных данных можно сказать, что прокоагулянтный эффект трипсина реализуется опосредованно, а именно – через активацию ряда факторов свёртывания с последующей генерацией тромбина. Согласно литературным данным, трипсин не способен напрямую превращать фибриноген в фибрин [5], что подтверждает опосредованность эффекта. Вероятно, данный эффект реализуется через активацию фактора X и протромбина [6,7]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на детальное исследование взаимодействия трипсина не только с протромбином и фактором X, но и с другими факторами свёртывания.

**Список литературы:**

1. Кузник, Б.И. Полипотентные механизмы регуляции системы гемостаза и тромбообразования при COVID-19. / Б.И. Кузник, Е.В. Ройтман, Н.Н. Цыбиков [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. 2023; 2: С. 67-89. doi:10.25555/THR.2023.2.1062
2. Памирский, И.Э. Влияние трипсина и ингибитора трипсина соевых бобов на свертывание крови, фибринолиз, агрегацию тромбоцитов и гемолитическую активность in vitro / И.Э. Памирский, М.А. Штарберг, И.Г. Белоглазова, Е.А. Бородин // Дальневосточный медицинский журнал. - 2008. - №1 - С. 98-100.
3. Al-Amer O. M. The role of thrombin in haemostasis //Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2022. – Т. 33. – №. 3. – P. 145-148.
4. Coban A., Bornberg-Bauer E., Kemena C. Domain evolution of vertebrate blood coagulation cascade proteins //Journal of Molecular Evolution. – 2022. – Т. 90. – №. 6. – С. 418-428.

5. Eagle H., Harris T. N. Studies in blood coagulation: V. The coagulation of blood by proteolytic enzymes (trypsin, papain) //The Journal of General Physiology. – 1937. – Т. 20. – №. 4. – С. 543-560.
6. Howell R. M., Dupe R. J. Activation of coagulation factor X by insoluble trypsin //Biochemical Journal. – 1971. – Т. 123. – №. 2. – С. 11P.
7. Landaburu R. H., Barnhart M. I., Seegers W. H. Prothrombin activation with trypsin as enzyme // American Journal of Physiology-Legacy Content. – 1961. – Т. 201. – №. 2. – С. 298-302.
8. Li L. et al. Coagulopathy and acute pancreatitis: pathophysiology and clinical treatment //Frontiers in Immunology. – 2024. – Т. 15. – С. 1477160.
9. McMichael M. A. Overview of hemostasis //Schalm's Veterinary Hematology. – 2022. – С. 763-786.
10. Olgasi C. et al. Hemostasis and endothelial functionality: the double face of coagulation factors // Haematologica. – 2024. – Т. 109. – №. 7. – С. 2041.
11. Peach C. J. et al. Protease-activated receptors in health and disease //Physiological Reviews. – 2023. – Т. 103. – №. 1. – С. 717-785.
12. Wolberg A. S., Sang Y. Fibrinogen and factor XIII in venous thrombosis and thrombus stability // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2022. – Т. 42. – №. 8. – С. 931-941.

**УДК: 577.112.6 : 616-074**

Григорьев В.В., Терешков П.П.

## НА ПУТИ К АВТОМАТИЗИРОВАННОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ УРОВНЯ КИНУРЕНИНА ДЛЯ МЕТАБОЛОМИКИ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** В работе представлена разработка полуколичественного метода оценки уровня 3-гидроксикинуренина (3-HKYN), основанного на твердофазной экстракции (ТФЭ) с последующей колориметрической детекцией на силикагеле и видеоденситометрией. Клиническая часть исследования, выполненная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), подтвердила статистически значимый рост концентрации метаболитов триптофана при сахарном диабете 2 типа (СД2), особенно на фоне сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** метаболиты триптофана, диабетическая ангиопатия, твердофазная экстракция, видеоденситометрия.

Grigoriev V.V., Tereshkov P.P.

## ON THE WAY TO AUTOMATED TESTING OF KINURENIN LEVELS FOR METABOLOMICS

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Resume.** The paper presents the development of a semi-quantitative method for assessing the level of 3-hydroxykynurenine (3-HKYN), based on solid-phase extraction (SPE) followed by colorimetric detection on silica gel and videodensitometry. The clinical part of the study, carried out using high-performance liquid chromatography (HPLC), confirmed a statistically significant increase in the concentration of tryptophan metabolites in type 2 diabetes mellitus (T2DM), especially against the background of vascular complications.

**Keywords:** tryptophan metabolites, diabetic angiopathy, solid-phase extraction, videodensitometry.

**Введение.** Генерализованное поражение микроциркуляторного русла остается одним из главных и наиболее тяжелых сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2). Ранняя диагностика эндотелиальной дисфункции требует поиска новых высокочувствительных биомаркеров. Фундаментом для этого выступает путь катаболизма L-триптофана [1-8]. В условиях хронического системного воспаления и оксидативного стресса, характерных для СД2, происходит гиперактивация фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO1), что инициирует массированное накопление метаболитов триптофана по кинурениновому пути [9].

Для подтверждения роли метаболитов триптофана в патогенезе сосудистых осложнений нами было

проведение клиническое исследование на базе клиники г. Чита (2021-2024гг.). В исследовании вошли 146 человек, которые были разделены на 5 групп: контроль (n=41), СД2 без осложнений (n=21), СД2 с микроангиопатией (n=42) и СД2 с макроангиопатией (n=21). Содержание триптофана и его производных определяли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на аппарате Shimadzu LC-20. Пробоподготовка включала обязательный этап твердофазной экстракции (ТФЭ) с использованием картриджей SPE C18. Плазму крови центрифугировали, загружали на картридж, промывали 5% раствором метанола, а целевые метаболиты элюировали в 0,1 М ацетатом аммония в метаноле, после чего высушивали в токе азота [10].

Несмотря на эталонную точность ВЭЖХ, этот метод остается ресурсоемким и малодоступным для массового скрининга.

**Цель исследования.** Разработка доступного полуколичественного метода оценки уровня метаболита кинуренинового пути триптофана с использованием твердофазной экстракции (ТФЭ), колориметрической детекции на силикагелевой матрице и цифровой видеоденситометрии.

**Материалы и методы.**

Для проведения метода детекции in vitro и калибровочной кривой был создан следующий протокол для подготовки эталонных растворов 3-HKYN. Стоковый раствор 3-HKYN с концентрацией 100 мМ готовили путем растворения 20,82 мг аналита в 1 мл. 0,5 М соляной кислоты (HCl). Рабочий раствор с концентрацией 10 мМ получали путем разведения 100 мкл базового раствора в 900 мкл дистилированной воды. Полученные растворы хранились при -20 ºС. Непосредственно для калибровки из 10 мМ раствора были приготовлены рабочие стандарты с целевыми концентрациями: 50, 100, 200 и 300 мкмоль/л.

На следующем этапе проводилась химическая колориметрическая реакция. Подготовленные стандартные растворы наносились на матрицу из силикагеля. Затем на эти же точки поочередно добавлялись реактивы для проведения реакций диазотирования и азосочетания. Сначала наносилась пара-толуолсульфокислота (p-TsOH), после чего добавлялся свежеприготовленный раствор нитрита натрия (NaNO2). Реакционная смесь кратковременно инкубировалась при комнатной температуре. В результате реакции нитрозоний-катиона с ароматической аминогруппой происходило формирование соли диазония. На заключительном этапе наносился свежеприготовленный раствор 2-нафтола в щелочной среде (LiOH/NaOH). Электрофильная соль диазония мгновенно вступала в реакцию азосочетания с 2-нафтолоксидом, что приводило к образованию водорастворимого азокрасителя. В результате на силикагеле формировались макроскопические пятна красного оттенка, интенсивность которых строго зависела от исходной концентрации аналита.

Для объективной оценки результатов применялся метод цифровой видеоденситометрии, реализованный в программной среде ImageJ/Fiji. Полученное цифровое изображение силикагелевой матрицы переводилось в 8-битный формат (8-bit) для точной градации оттенков серого. Для каждого окрашенного пятна алгоритм выстраивал профиль оптической плотности, отражающий интенсивность пикселей в виде графических пиков и впадин. Далее выставлялась базовая линия для отсечения оптического шума фона, и программа автоматически рассчитывала площадь под кривой (AUC) для каждого пятна. Таким образом, насыщенность цвета конвертировалась в точный числовой эквивалент – площадь в пикселях.

Оценка полуколичественной концентрации проводилась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Оптимальный порог отсечения (Cut-off) определялся по максимальному значению индекса Юдена. Расчет операционных характеристик включал оценку чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

**Результаты.** ВЭЖХ продемонстрировала, что концентрация метаболитов кинуренинового пути триптофана увеличивается по мере прогрессирования сосудистых осложнений. Так, концентрация 3-гидроксикинуренина (3-HKYN) в контрольной группе составила 11,5 мкмоль/л, при изолированном СД2 15,64 мкмоль/л, а при присоединении микроангиопатии достигла 19,3 мкмоль/л ($p<0,001$). Полученные данные убедительно доказывают, что 3-HKYN является прямым катализатором оксидативного стресса и патогенетически обоснованной молекулой мишенью для скрининга.

Построенная на основе денситометрических данных калибровочная модель продемонстрировала высокую линейную зависимость между концентрацией вещества и рассчитанной площадью пятна (уравнение регрессии $y = 59,237x + 2081,4$; $R^2 = 0,9911$)

**Выводы.** Разработанный полуколичественный метод химической детекции 3-гидроксикинуренина на силикагелевой матрице доказал свою работоспособность. Реакция диазотирования с последующим азосочетанием позволяет получать цветной сигнал, который с помощью цифровой видеоденситометрии (ImageJ/Fiji) объективно переводится в площадь пикселей (AUC) с стабильной линейной зависимостью ($R^2 = 0,9911$). Клиническая необходимость такого доступного инструмента подтверждает нашим данным ВЭЖХ, где доказано, что рост 3-HKYN до 19,3 мкмоль/л служит маркером развития сосудистых осложнений.

**Список литературы:**


1. Bhattacharyya, D. Towards Automated Testing of Kynurenine for Point-of-Care Metabolomics / D. Bhattacharyya, M. A. LeVatte, D. S. Wishart // Methods and Protocols. - 2025. - Vol. 8, № 3. - P. 56. - DOI: 10.3390/mps8030056.
2. Shariat-Madar, Z. Potential Molecular Biomarkers for Predicting and Monitoring Complications in Type 2 Diabetes Mellitus / Z. Shariat-Madar, F. Mahdi // Molecules. - 2025. - Vol. 30, № 22. - P. 4448. - URL: https://www.mdpi.com/1420-3049/30/22/4448 (дата обращения: 17.03.2026).
3. Kiluk, M. Crosstalk between Tryptophan Metabolism via Kynurenine Pathway and Carbohydrate Metabolism in the Context of Cardio-Metabolic Risk: Review / M. Kiluk, J. Lewkowicz, D. Pawlak, A. Tankiewicz-Kwedlo // Journal of Clinical Medicine. - 2021. - Vol. 10, № 11. - P. 2484. - URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8199979/ (дата обращения: 02.01.2026).
4. Rebnord, E. W. The kynurenine:tryptophan ratio as a predictor of incident type 2 diabetes mellitus in individuals with coronary artery disease / E. W. Rebnord, E. Strand, . Midttun [et al.] // Diabetologia. - 2017. - Vol. 60, № 9. - P. 1712-1721. - URL: https://www.springermedizin.de/the-kynurenine-tryptophan-ratio-as-a-predictor-of-incident-type-/12441362 (дата обращения: 11.03.2026).
5. Yu, E. Association of Tryptophan Metabolites with Incident Type 2 Diabetes in the PREDIMED Trial: A Case-Cohort Study / E. Yu, M. Ruiz-Canela, M. Guasch-Ferre [et al.] // Clinical Chemistry. - 2018. - Vol. 64, № 8. - P. 1211-1220. - URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6218929/ (дата обращения: 08.05.2026).
6. Pan, J. A risk prediction model for type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy based on machine learning and its application in health management / J. Pan [et al.] // Frontiers in Medicine. - 2023. - Vol. 10. - Article 1136653. - URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10172657/ (дата обращения: 23.02.2026).
7. Untargeted serum metabolomics and tryptophan metabolism profiling in type 2 diabetic patients with diabetic glomerulopathy // Renal Failure. - 2021. - Vol. 43, № 1. - P. 980-992. - URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8231361/ (дата обращения: 11.03.2026).
8. Metabolic alterations in diabetic patients: aqueous humor profiling for biomarker discovery // PMC : [сайт]. - URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12433443/ (дата обращения: 08.05.2026).
9. Rapid Isocratic Liquid Chromatographic Separation and Quantification of Tryptophan and Six Kynurenine Metabolites in Biological Samples with Ultraviolet and Fluorimetric Detection // PMC : [сайт]. - URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3195243/ (дата обращения: 24.02.2026)
10. Kozieł, K. Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus: Novel Pharmacological Target? / K. Kozieł, E. M. Urbanska // Cells. - 2023. - Vol. 12, № 3. - P. 460. - URL: https://www.mdpi.com/2073-4409/12/3/460 (дата обращения: 16.03.2026).
11. Фефелова Е.В., Максименя М.В., Караваева Т.М., Терешков П.П., Саклакова О.А., Переломова А.А. Возможность применения новых лабораторных маркеров развития диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа: метаболиты обмена триптофана, молекулы контрольных точек иммунного ответа/ Клиническая лабораторная диагностика. 2026. Т. 71. № 3. С. 279-288. DOI: 10.51620/0869-2084-2026-71-2-279-288

**УДК 616.89–008.441.13–06:616.15–097:616.8–091.81**

Давыдов А.С., Давыдов С.О., Фефелова Е.В.,
Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н.

# КУМУЛЯТИВНОЕ НАКОПЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКАМ МИЕЛИНА И АСТРОГЛИИ ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭПИЗОДАХ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ И РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РИСКА ПСИХОЗА

***Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Повторные эпизоды алкогольного делирия (АД) приводят к прогрессирующему утяжелению симптоматики. Предполагается, что в основе этого феномена лежит сенсибилизация иммунной системы к мозговым антигенам с формированием иммунологической памяти. Цель исследования – оценить зависимость уровней аутоантител к основному белку миелина (Anti-MBP) и глиальному фибриллярному кислому белку (Anti-GFAP) от повторности эпизодов АД и разработать математическую модель прогнозирования риска психоза. Обследовано 105 мужчин: контроль (n=35), пациенты с неосложненным алкогольным абстинентным синдромом (ААС, n=35) и с АД (n=35). В группе АД выделены подгруппы: первичный делирий (n=24), повторный >1 года назад (n=7), повторный <1 года назад (n=4). Уровни аутоантител определяли методом ИФА. Установлено, что пациенты с повторным делирием в анамнезе сохраняют повышенный уровень Anti-MBP и Anti-GFAP по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$), что подтверждает наличие стойкой иммунологической памяти. На основе комплекса показателей разработана прогностическая модель методом линейного дискриминантного анализа с чувствительностью и специфичностью 91,4% и AUC=0,96. Заключение: повторные эпизоды делирия сопровождаются накоплением аутоантител, персистирующих в кровотоке, что подтверждает концепцию иммунного киндлинга. Разработанное дискриминантное уравнение позволяет прогнозировать риск перехода ААС в психотическую форму.

**Ключевые слова:** алкогольный делирий, иммунный киндлинг, аутоантитела, основной белок миелина, глиальный фибриллярный кислый белок, дискриминантный анализ.

Davydov A.S., Davydov S.O., Fefelova E.V.,
Smolyakov Yu.N., Tsybikov N.N.

# IMMUNE KINDLING IN ALCOHOL DELIRIUM: CUMULATIVE AUTOANTIBODY ACCUMULATION TO MYELIN AND ASTROGLIAL PROTEINS AND DEVELOPMENT OF A PROGNOSTIC MODEL FOR PSYCHOSIS RISK

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** Repeated episodes of alcohol delirium (AD) lead to progressive worsening of symptoms. It is hypothesized that this phenomenon is based on sensitization of the immune system to brain antigens with the formation of immunological memory. The aim was to assess the dependence of autoantibody levels to myelin basic protein (Anti-MBP) and glial fibrillary acidic protein (Anti-GFAP) on the history of repeated AD episodes and to develop a mathematical model for predicting psychosis risk. The study enrolled 105 men: controls (n=35), patients with uncomplicated alcohol withdrawal syndrome (AWS, n=35), and patients with AD (n=35). In the AD group, subgroups were identified: primary delirium (n=24), recurrent >1 year ago (n=7), recurrent <1 year ago (n=4). Autoantibody levels were measured by ELISA. Patients with a history of recurrent delirium maintained elevated Anti-MBP and Anti-GFAP levels compared with healthy subjects ($p<0.05$), confirming the presence of stable immunological memory. Based on a complex of parameters, a prognostic model was developed using linear discriminant analysis with sensitivity and specificity of 91.4% and AUC=0.96. Conclusion: repeated episodes of delirium are accompanied by autoantibody accumulation persisting in the bloodstream, supporting the concept of immune kindling. The developed discriminant equation allows predicting the risk of AWS transition into a psychotic form.

**Keywords:** alcohol delirium, immune kindling, autoantibodies, myelin basic protein, glial fibrillary acidic protein, discriminant analysis.

Алкогольный делирий (АД) представляет собой тяжелый металкогольный психоз, развивающийся в структуре синдрома отмены алкоголя и характеризующийся помрачением сознания, дезориентировкой, психомоторным возбуждением и галлюцинациями [1]. Повторные эпизоды АД протекают значительно тяжелее, развиваются быстрее и хуже поддаются терапии. В неврологии этот феномен получил название «киндлинг-эффекта» [2, 3]. Ведущим звеном патогенеза киндлинга рассматривается иммунопатологическая реакция [4]. Первичный эпизод делирия сопровождается деструкцией гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выходом нейроспецифических белков (MBP, GFAP) в кровоток, что запускает выработку аутоантител [5, 6]. При повторной абстиненции сенсибилизированная иммунная система активируется по механизму вторичного ответа, приводя к повреждению мозга аутоантителами [7, 8]. Несмотря на признание роли аутоиммунных процессов, закономерности накопления аутоантител при рецидивах изучены недостаточно. В наркологической практике не хватает объективных критериев для прогнозирования риска перехода неосложненного алкогольного абстинентного синдрома (ААС) в делирий. Интеграция иммунологических и клинико-биохимических показателей в математические модели может решить эту задачу [9, 10].

**Цель исследования:** оценить сывороточные уровни аутоантител к MBP и GFAP у пациентов с различной кратностью и давностью эпизодов АД для верификации концепции иммунного киндлинга, а также разработать мультивариантную модель прогнозирования риска психоза методом линейного дискриминантного анализа.

**Материалы и методы**

Обследовано 105 мужчин (средний возраст 45,0±5,0 года), разделенных на три группы (по 35 человек): контроль (здоровые добровольцы), ААС (неосложненный абстинентный синдром, F10.3) и АД (F10.4). В группе АД выделены подгруппы: первичный делирий (n=24), повторный >1 года (n=7), повторный <1 года (n=4). Критерии исключения: ЧМТ, инсульты, соматические декомпенсации. Протокол одобрен этическим комитетом (Протокол №4 от 12.02.2025). Сыворотку забирали натощак в первые 12 часов. Уровни аутоантител IgG к MBP, GFAP, BDNF, CNTF определяли методом ИФА. Статистический анализ: Python, критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, линейный дискриминантный анализ (ЛДА), ROC-анализ.

**Результаты и обсуждение**

Клинико-биохимический анализ показал, что АД сопровождается эндогенной интоксикацией и висцеральной патологией. Уровни креатинина и мочевины при АД значимо превышали контроль и ААС ($p<0,001$) (Таблица 1).

Таблица 1.

Клинико-лабораторные показатели (Mean±SD)

| Показатель | Контроль (n=35) | ААС (n=35) | АД (n=35) |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 44,3±4,7 | 46,3±4,1 | 44,2±6 |
| WBC, ×10⁹/л | 6,3±1,1 | 8,3±3,1* | 9,5±3,3*# |
| HGB, г/л | 141,3±9 | 141±10 | 133±19*# |
| PLT, ×10⁹/л | 270±36 | 218±73* | 218±97* |
| ALT, Ед/л | 23±8 | 77±68* | 74±51* |
| AST, Ед/л | 26±6 | 98±129* | 91±94* |
| GGT, Ед/л | 31±8 | 157±296* | 198±339* |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,91±0,4 | 5,1±1,6 | 4,5±1,8*# |
| Креатинин, мкмоль/л | 84±11 | 74±10* | 146±121*# |
| Мочевина, ммоль/л | 5,0±0,8 | 4,3±1,2* | 7,4±4,87*# |
| Билирубин, мкмоль/л | 11,7±2,7 | 18,4±11,5* | 17,9±9,82* |

*Примечание: * – $p<0,05$ vs контроль; # – $p<0,05$ vs ААС.*

Уровни аутоантител к MBP и GFAP были максимальны в подгруппах с первичным делирием и с повторным (>1 года) (Таблица 2). У пациентов с повторным делирием (>1 года) Anti-MBP (1,96±0,84 ед. опт. пл.) и Anti-GFAP (0,51±0,29 ед. опт. пл.) были значимо выше, чем в контроле ($p=0,006$ и $p=0,014$ соответственно), что подтверждает персистенцию иммунологической памяти (иммунный киндлинг).

**Таблица 2. Уровень аутоантител (Mean±SD, Medians [IQR])**

| Аутоантитела | Контроль (n=35) | ААС (n=35) | АД-впервые (n=24) | АД-повторно (>1 года) (n=7) | АД-повторно (<1 года) (n=4) |
|---|---|---|---|---|---|
| Anti-MBP | 1,2±0,57 | 1,43±0,52 | 1,89±0,93* | 1,96±0,84*# | 1,67±1,16 |
| Anti-GFAP | 0,31±0,15 | 0,36±0,25 | 0,64±0,47* | 0,51±0,29*# | 0,43±0,42 |

*Примечание: * – p<0,05 vs контроль; # – p<0,05 vs ААС.*

Методом ЛДА разработана прогностическая модель:

**D = 6,26 – 36,99×[Anti-CNTF] + 0,37×[Anti-BDNF] + 1,48×[Anti-MBP] – 0,18×[Возраст] + 0,25×[Мочевина] + 0,007×[Креатинин]**

При D > 0 прогнозируется высокий риск АД. ROC-анализ показал чувствительность 91,4%, специфичность 91,4%, AUC=0,96 (Рисунок 1). Высокая прогностическая значимость обусловлена патогенетическим синергизмом включенных показателей: аутоантитела к CNTF и BDNF отражают компенсаторный потенциал, Anti-MBP — демиелинизацию, возраст и азотемия — соматическую тяжесть.

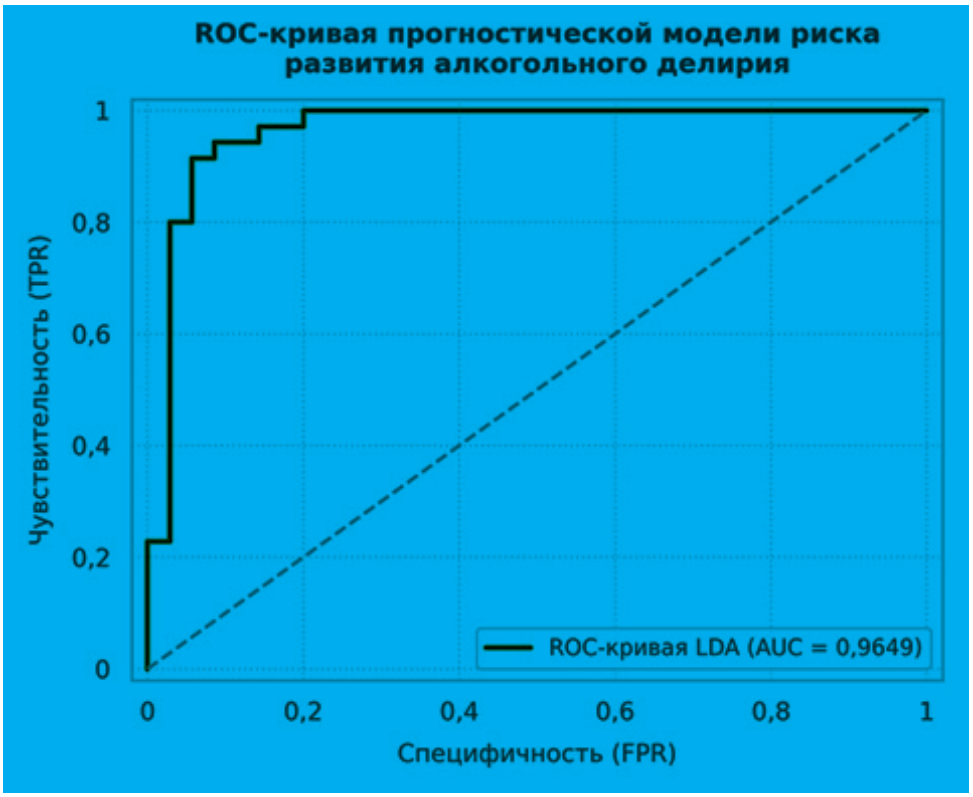



Рисунок 1. ROC-кривая прогностической модели (AUC=0,96).

**Выводы**

1. Пациенты с повторным алкогольным делирием в анамнезе (давность >1 года) сохраняют повышенный уровень аутоантител к MBP и GFAP, что подтверждает феномен иммунологической памяти и концепцию иммунного киндлинга.
2. Разработанная модель на основе Anti-CNTF, Anti-BDNF, Anti-MBP, возраста, мочевины и креатинина позволяет прогнозировать риск АД с чувствительностью и специфичностью 91,4% (AUC=0,96).
3. Полученные данные могут быть использованы для ранней диагностики угрозы развития алкогольного психоза и своевременной нейропротективной и иммуномодулирующей терапии.

**Список литературы:**

1. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., редакторы. Наркология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 944 с.
2. Guerri C., Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and behavioral effects of alcohol. Alcohol. 2019;74:3–21. DOI: 10.1016/j.alcohol.2018.03.001.
3. Ерышев О.Ф., Рыбакова Т.Г., Шабанов П.Д. Алкогольный абстинентный синдром. СПб.: Элби-СПб; 2002. 192 с.

4. Анохина И.П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ. Вопросы наркологии. 2013;(6):42–59.
5. Mayfield J., Harris R.A., Iyer S.V. Neuroimmune mechanisms of alcohol abuse and addiction. International Review of Neurobiology. 2013;118:119–145. DOI: 10.1016/B978–0–12–407875-8.00005–0.
6. Vos P.E., Jacobs B., Andriessen T.M. et al. GFAP and S100B as biomarkers of brain injury in patients with severe alcohol withdrawal. Journal of Neurology. 2014;261(8):1511–1518. DOI: 10.1007/s00415–014-7369-y.
7. Крыжановский Г.Н. Введение в общую патофизиологию нервной системы. М.: Медицина; 1992. 448 с.
8. Fefelova E.V., Fefelov S.A., Tereshkov P.P. Neuroimmunological alterations and blood-brain barrier dysfunction in patients with alcoholic psychosis. Transbaikal Medical Bulletin. 2024;(2):45–53. [In Russ.]
9. Goldstick L., Oreskovic D., Stambuk N. Autoantibodies to neurospecific proteins in chronic alcoholics. Alcohol and Alcoholism. 2011;46(3):289–294. DOI: 10.1093/alcalc/agr012.
10. Шевченко Ю.Л. Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017;12(1):4–9.
11. Zou J.Y., Crews F.T. Inflammatory gene expression in the brain of alcoholics. Journal of Neuroscience. 2015;35(44):14782–14792. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2212–15.2015.
12. He J., Crews F.T. Increased progenitor cell proliferation in the adolescent brain following alcohol withdrawal. Neuropharmacology. 2012;63(4):662–671. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.023.
13. Крупицкий Е.М., Борцов А.В., Санников А.В. и др. Фармакогенетика алкоголизма. Физиология и патофизиология человека. 2016;22(4):12–25.
14. Vetreno A.T., Crews F.T. Adolescent binge drinking increases expression of inflammatory genes and decreases neurogenesis in the adult hippocampus. Neurobiology of Disease. 2014;72:153–160.

**УДК 616.379-008.64-07:616.16-008.1**

Дамдинов Р.И.

## ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В статье представлен анализ литературных данных по применению метода лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) для оценки состояния микроциркуляторного русла у пациентов с синдромом диабетической стопы. Рассмотрены физические основы метода, его преимущества и недостатки по сравнению с другими способами исследования микроциркуляции. Показано, что ЛДФ является неинвазивным, высокоинформативным и доступным методом, позволяющим оценить перфузию тканей в динамике, регистрировать реакции на функциональные пробы и проводить мониторинг эффективности лечения. Обсуждаются возможности метода в диагностике диабетических микроангиопатий и прогнозировании развития трофических нарушений.

**Ключевые слова:** лазерная допплеровская флоуметрия; синдром диабетической стопы; микроциркуляция; перфузия тканей; диабетическая ангиопатия.

Damdinov R.I.

## LASER DOPPLER FLOWMETRY IN THE ASSESSMENT OF MICROCIRCULATION IN DIABETIC FOOT SYNDROME

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** The article presents an analysis of literature data on the use of laser Doppler flowmetry (LDF)

for assessing the state of the microcirculatory bed in patients with diabetic foot syndrome. The physical basis of the method, its advantages and disadvantages in comparison with other methods of microcirculation research are considered. It is shown that LDF is a non-invasive, highly informative and accessible method that allows assessing tissue perfusion in dynamics, recording responses to functional tests and monitoring treatment effectiveness. The possibilities of the method in the diagnosis of diabetic microangiopathies and prediction of the development of trophic disorders are discussed.

**Keywords:** laser Doppler flowmetry; diabetic foot syndrome; microcirculation; tissue perfusion; diabetic angiopathy.

**Введение**

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из наиболее тяжёлых осложнений сахарного диабета (СД), приводящим к высокой частоте ампутаций и значительному снижению качества жизни пациентов [1, 2]. В патогенезе СДС ключевую роль играет поражение микроциркуляторного русла, которое развивается вследствие длительной гипергликемии, эндотелиальной дисфункции и нарушения регуляции сосудистого тонуса [3]. Изменения в капиллярном русле при СД характеризуются утолщением базальной мембраны, снижением плотности капиллярной сети и нарушением перфузии тканей [4].

Оценка состояния микроциркуляции является важным компонентом диагностики СДС, позволяющим выявить нарушения на доклинической стадии, оценить риск развития трофических язв и контролировать эффективность проводимого лечения [5]. Среди множества методов исследования микроциркуляторного русла особое место занимает лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ) – неинвазивный, высокочувствительный и информативный метод, позволяющий оценить перфузию тканей в реальном времени [6].

**Цель** – на основе анализа литературных данных обобщить современные представления о возможностях метода лазерной допплеровской флоуметрии в оценке состояния микроциркуляции при синдроме диабетической стопы.

**Методы исследования**

Проведён аналитический обзор научных публикаций за период 2015–2025 гг. в базах данных PubMed, eLibrary и Google Scholar по ключевым словам: «laser Doppler flowmetry», «microcirculation», «diabetic foot syndrome», «diabetic foot ulcer», «лазерная допплеровская флоуметрия», «микроциркуляция», «синдром диабетической стопы». Отбирались полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, систематические обзоры и методические руководства.

**Результаты и их обсуждение**

**Физические основы метода лазерной допплеровской флоуметрии**

Метод лазерной допплеровской флоуметрии основан на эффекте Допплера – изменении частоты лазерного излучения при отражении от движущихся частиц, в качестве которых в биологических тканях выступают эритроциты [6]. Лазерный луч с длиной волны 780–830 нм проникает в ткань на глубину до 1 мм и взаимодействует с движущимися эритроцитами в капиллярах, артериолах и венулах. Отражённый свет регистрируется фотодетектором, и на основе анализа допплеровского сдвига частоты рассчитывается показатель перфузии тканей, выраженный в условных перфузионных единицах (ПЕ) [7].

ЛДФ-сигнал отражает сложный интегральный параметр, зависящий от скорости движения эритроцитов и их концентрации в исследуемом объёме ткани. Это позволяет оценивать не только интенсивность кровотока, но и его колебания различного генеза – кардиогенные, дыхательные, миогенные и нейрогенные осцилляции [6].

**Возможности ЛДФ при синдроме диабетической стопы**

Применение ЛДФ при СДС позволяет решать несколько диагностических задач. Во-первых, метод даёт возможность количественно оценить базальную перфузию тканей стопы, что особенно важно при скрининге доклинических стадий микроангиопатий. Исследования показывают, что у пациентов с СД без клинических признаков нейроишемических нарушений уже наблюдаются изменения показателей ЛДФ в виде снижения базального кровотока и нарушения регуляторных механизмов [8].

Во-вторых, ЛДФ позволяет проводить функциональные пробы для оценки резервных возможностей

микроциркуляторного русла. Наиболее часто используются: окклюзионная проба (регистрация реактивной гиперемии после кратковременного пережатия сосудистого пучка), температурные пробы (местное охлаждение или нагревание кожи), ортостатическая проба и проба Вальсальвы [9]. У пациентов с диабетической микроангиопатией отмечается снижение амплитуды реактивной гиперемии, удлинение времени достижения пика кровотока и замедление восстановления исходных показателей, что отражает дисфункцию эндотелия и нарушение нейрогенной регуляции [10].

В-третьих, ЛДФ позволяет оценить эффективность проводимой терапии в динамике. Возможность многократного повторения исследования без риска для пациента делает ЛДФ удобным инструментом мониторинга консервативного лечения, оценки эффективности ангиопротекторов, вазоактивных препаратов и физиотерапевтических методов [11].

В-четвёртых, по данным некоторых авторов, параметры ЛДФ могут служить прогностическими маркерами риска развития трофических язв. Снижение показателей перфузии на фоне отсутствия значимых изменений магистрального кровотока указывает на формирование критического уровня микроциркуляторной недостаточности, что требует активной профилактической тактики [12].

**Преимущества и недостатки метода**

ЛДФ обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с другими методами исследования микроциркуляции [6, 7, 9]:

1. Неинвазивность – исследование не требует нарушения целостности кожных покровов, что особенно важно у пациентов с высоким риском инфицирования.
2. Высокая чувствительность – метод позволяет регистрировать минимальные изменения перфузии тканей, недоступные для других способов.
3. Возможность многократного повторения – отсутствие лучевой нагрузки и травматичности позволяет проводить исследование в динамике.
4. Простота воспроизведения – методика не требует высокой квалификации оператора, результаты объективизированы и легко интерпретируются.
5. Относительная доступность – ЛДФ-аппараты не относятся к дорогостоящему оборудованию и доступны для широкого круга лечебных учреждений.
6. Возможность проведения функциональных проб – позволяет оценивать не только базальный кровоток, но и резервные возможности микроциркуляторного русла.

Недостатками метода являются [7, 13]:

1. Небольшая глубина зондирования (до 1 мм) – исследование ограничено поверхностными слоями кожи и не даёт информации о кровотоке в глубоких тканях.
2. Зависимость результатов от внешних факторов – температура окружающей среды, психоэмоциональное состояние пациента, положение конечности могут влиять на показатели.
3. Отсутствие общепринятых стандартов – в разных приборах и методиках используются различные алгоритмы расчёта, что затрудняет сравнение результатов между исследованиями.
4. Невозможность оценки абсолютных величин кровотока – показатели выражаются в условных единицах.

Несмотря на эти недостатки, ЛДФ остаётся одним из наиболее востребованных и информативных методов исследования микроциркуляции при СДС [11].

**Полученные результаты**

Анализ литературных данных показал, что ЛДФ является высокоинформативным и доступным методом оценки состояния микроциркуляторного русла у пациентов с СДС. Метод позволяет проводить количественную оценку базальной перфузии тканей стопы, оценивать резервные возможности микроциркуляторного русла с помощью функциональных проб, осуществлять мониторинг эффективности лечения и прогнозировать риск развития трофических нарушений [8, 9, 12]. Наряду с традиционными методами оценки макроциркуляции, ЛДФ занимает важное место в комплексной диагностике СДС, поскольку раннее выявление микроциркуляторных нарушений позволяет своевременно начать профилактические и лечебные мероприятия [14].

**Выводы**

1. Лазерная допплеровская флоуметрия является неинвазивным, высокочувствительным и информативным методом исследования микроциркуляторного русла у пациентов с синдромом диабетической стопы.

2. Метод позволяет количественно оценить базальную перфузию тканей, проводить функциональные пробы для оценки резервных возможностей микроциркуляторного русла и осуществлять мониторинг эффективности лечения в динамике.
3. К преимуществам ЛДФ относятся неинвазивность, возможность многократного повторения, простота воспроизведения, доступность и высокая чувствительность к изменениям тканевого кровотока.
4. Параметры ЛДФ могут служить прогностическими маркерами риска развития трофических язв у пациентов с сахарным диабетом, что определяет целесообразность использования метода в скрининговых программах.
5. Комплексное применение ЛДФ с другими методами оценки макро- и микроциркуляции позволяет получить наиболее полную картину состояния сосудистого русла нижних конечностей и оптимизировать тактику лечения.

**Заключение**

Лазерная допплеровская флоуметрия является высокоинформативным методом оценки состояния микроциркуляции при синдроме диабетической стопы, обладающим значительными преимуществами по сравнению с другими способами исследования. Метод позволяет своевременно выявлять нарушения микроциркуляторного русла, оценивать тяжесть микроангиопатических изменений и контролировать эффективность проводимого лечения. Включение ЛДФ в комплексное обследование пациентов с сахарным диабетом целесообразно для раннего выявления групп риска развития синдрома диабетической стопы и проведения своевременных профилактических мероприятий [14].

**Список литературы:**

1. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 97-104.
2. Артыкова Д.М., Шагазатова Б.Х., Урунбаева Д.А., Ишанкулова Н.Ф. Синдром диабетической стопы // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2015. – № 2. – С. 70-76.
3. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Гриценко В.А. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификация и лечение // Человек и его здоровье. – 2016. – № 1. – С. 69-78.
4. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г. Ассоциация полиморфных маркеров A1298C гена MTHFR с изменениями состояния микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 45-49.
5. Плеханов А.Н., Маркевич П.С. Синдром диабетической стопы: современные подходы к диагностике // Клиническая медицина. – 2014. – № 5. – С. 29-33.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
7. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. – М. : Практическая медицина, 2015. – 232 с.
8. Fredriksson I., Larsson M., Fredrik H., et al. Reduced arteriovenous shunting capacity after local heating and redistribution of baseline skin blood flow in type 2 diabetes assessed with velocity-resolved quantitative laser Doppler flowmetry // Diabetes. – 2010. – Vol. 59, No. 7. – P. 1578-1584.
9. Лобанов Ю.С., Шаповалов К.Г. Динамика периферической микроциркуляции и признаки венозной недостаточности при различных режимах интраоперационного пневмоперитонеума // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 87-91.
10. Jarnert C., Kalani M., Rydén L., Böhm F. Strict glycaemic control improves skin microcirculation in patients with type 2 diabetes // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2012. – Vol. 9, No. 4. – P. 287-295.
11. Чуян Е.Н., Ананченко М.Н., Трибрат Н.С. Современные биофизические методы исследования процессов микроциркуляции // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2009. – Т. 22, № 1. – С. 99-112.
12. Фатыхов Р.И., Клюшкин И.В., Клюшкина Ю.А. Современный взгляд на проблему диагностики осложнений сахарного диабета // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С. 206-210.
13. Даниленко С.Ю., Маркевич П.С. Диагностика синдрома диабетической стопы // Вестник БГУ. –

2010. – № 12. – С. 271-276.
14. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г. Методы исследования состояния макро- и микрокровотока при синдроме диабетической стопы // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – № 3. – С. 45-52.

**УДК 616.379-008.64-06:575.17**

Дамдинов Р.И.

## ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА (NOS3, END1, VEGFA) ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В обзоре обобщены современные данные о полиморфизмах генов, вовлечённых в регуляцию сосудистого тонуса и эндотелиальную функцию, в ассоциации с риском развития синдрома диабетической стопы (СДС) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Рассмотрены полиморфизмы гена NO-синтазы 3 типа (NOS3 786C>T), гена эндотелина-1 (END1 Lys198Asn) и гена сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGFA 634C>G). Проведён критический анализ результатов исследований, включая недавние работы, выполненные в Читинской государственной медицинской академии. Показано, что, несмотря на теоретическую обоснованность роли данных генов в патогенезе диабетических ангиопатий, результаты большинства исследований не подтверждают статистически значимой ассоциации указанных полиморфизмов с развитием СДС. Обсуждаются возможные причины неоднородности данных и перспективы дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм; NOS3; END1; VEGFA; эндотелиальная дисфункция; ангиопатия.

Damdinov R.I.

## POLYMORPHISMS OF VASCULAR TONE REGULATION GENES (NOS3, END1, VEGFA) IN DIABETIC FOOT SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

***Chita State Medical Academy, Chita***

**Abstract.** The review summarizes current data on polymorphisms of genes involved in vascular tone regulation and endothelial function in association with the risk of diabetic foot syndrome (DFS) in patients with type 2 diabetes mellitus. Polymorphisms of the NO-synthase 3 gene (NOS3 786C>T), the endothelin-1 gene (END1 Lys198Asn), and the vascular endothelial growth factor A gene (VEGFA 634C>G) are considered. A critical analysis of research results, including recent studies performed at Chita State Medical Academy, is presented. It is shown that, despite the theoretical justification of the role of these genes in the pathogenesis of diabetic angiopathies, the results of most studies do not confirm a statistically significant association of these polymorphisms with the development of DFS. Possible reasons for data heterogeneity and prospects for further research are discussed.

**Keywords:** diabetic foot syndrome; type 2 diabetes mellitus; polymorphism; NOS3; END1; VEGFA; endothelial dysfunction; angiopathy.

### Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из наиболее тяжёлых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа. Развиваясь у 30–80% пациентов, СДС занимает ведущее место в структуре нетравматических ампутаций нижних конечностей, а послеоперационная летальность и 5-летняя смертность достигают 43–55% [1]. В основе патогенеза СДС лежат диабетическая нейропатия, ангиопатия, нарушения репаративных процессов и иммунной дисфункции [2].

Ключевую роль в развитии ангиопатических нарушений играет дисфункция эндотелия, возникающая вследствие длительной гипергликемии, окислительного стресса и нарушения

регуляции сосудистого тонуса [3]. Эндотелий синтезирует широкий спектр биологически активных молекул, определяющих тонус сосудов, проницаемость сосудистой стенки, процессы ангиогенеза и гемостаза. Нарушение баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами создаёт благоприятный фон для развития микро- и макроангиопатий [4].

Генетическая предрасположенность, обусловленная полиморфизмами генов, вовлечённых в регуляцию сосудистого тонуса, может определять индивидуальные различия в выраженности эндотелиальной дисфункции и, следовательно, в риске развития СДС [5]. В последние десятилетия активно изучаются ассоциации полиморфизмов генов NO-синтазы (NOS3), эндотелина-1 (END1) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFA) с риском развития сосудистых осложнений СД, однако результаты остаются неоднозначными [6].

**Цель**

На основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы обобщить современные представления о роли полиморфизмов генов регуляции сосудистого тонуса (NOS3, END1, VEGFA) в развитии синдрома диабетической стопы и оценить их клинико-диагностическую значимость.

**Методы исследования**

Проведён аналитический обзор научных публикаций за период 2015–2026 гг. в базах данных PubMed, eLibrary, Scopus и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «diabetic foot syndrome», «diabetic foot ulcer», «NOS3 polymorphism», «endothelin-1 polymorphism», «VEGFA polymorphism», «синдром диабетической стопы», «полиморфизм», «NOS3», «END1», «VEGFA». Отбирались полнотекстовые статьи, содержащие результаты исследований типа «случай–контроль», систематические обзоры и мета-анализы на русском и английском языках.

**Результаты и их обсуждение**

**Ген NOS3 и полиморфизм 786C>T**

Оксид азота (NO) является одним из ключевых регуляторов сосудистого тонуса, опосредуя эндотелийзависимую вазодилатацию, ингибируя адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, модулируя процессы ангиогенеза и воспаления [7]. Синтез NO из L-аргинина осуществляется семейством NO-синтаз (NOS). Эндотелиальная NO-синтаза 3 типа (eNOS), кодируемая геном NOS3, является основным источником NO в сосудистой стенке [8].

Полиморфизм в промоторной области гена NOS3 (786C>T, rs2070744) является одним из наиболее изученных. Установлено, что наличие аллеля T ассоциировано со снижением транскрипционной активности гена и уменьшением продукции NO, что способствует вазоконстрикции, повышению адгезивных свойств эндотелия и развитию дисфункции [7]. Теоретически, носительство данного полиморфизма должно увеличивать риск развития сосудистых осложнений, включая СДС.

Однако результаты эмпирических исследований неоднозначны. Ряд работ продемонстрировал ассоциацию полиморфизма NOS3 786C>T с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД [8]. Вместе с тем, исследования, специфически ориентированные на СДС, не подтверждают данной связи. В работе Троицкой и соавт., выполненной на выборке из 397 пациентов (198 с СД и 199 с СДС), установлено, что частота генотипов NOS3 786C>T не имеет статистически значимых различий между группами: гомозиготный генотип 786CC встречался в 44,9% и 43,7% соответственно, гетерозиготный 786CT – в 39,9% и 41,7%, мутантный 786TT – в 15,2% и 14,6%. Отношение шансов для гетерозиготного генотипа составило 1,078 (95% CI 0,722–1,609), что не является статистически значимым [6].

Данные согласуются с результатами систематического обзора Zhao и соавт., в котором полиморфизм NOS3 786C>T не был включён в число маркеров с подтверждённой ассоциацией [9]. По-видимому, вклад данного полиморфизма в риск развития СДС нивелируется другими факторами – степенью контроля гликемии, длительностью СД, наличием сопутствующей патологии. Возможно также, что данный полиморфизм имеет значение в более ранних стадиях сосудистых нарушений, но не является определяющим для развития клинически манифестного СДС.

**Ген END1 и полиморфизм Lys198Asn**

Эндотелин-1 (ET-1) является одним из наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов. Синтезируясь эндотелиоцитами, ET-1 оказывает пролонгированное сосудосуживающее действие, способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активирует процессы фиброза и воспаления [10]. Ген END1, кодирующий предшественник ET-1, содержит ряд полиморфных

локусов, из которых наиболее изученным является Lys198Asn (rs5370).

Данный полиморфизм приводит к замене лизина на аспарагин в позиции 198, что, по данным некоторых исследований, ассоциировано с повышенным уровнем ЕТ-1 в плазме крови и более выраженной вазоконстрикторной активностью [10]. Теоретически, наличие аллеля Asn может усугублять эндотелиальную дисфункцию и способствовать развитию ангиопатий.

Тем не менее, результаты исследований в популяции пациентов с СДС не подтверждают данной гипотезы. Троицкой и соавт. установлено, что распределение генотипов END1 Lys198Asn не различается между пациентами с неосложнённым СД и СДС: гомозиготный генотип Lys/Lys выявлен в 61,6% и 60,3% соответственно, гетерозиготный Lys/Asn – в 31,8% и 33,7%, мутантный Asn/Asn – в 6,6% и 6,0%. Отношение шансов для гетерозиготного генотипа составило 1,088 (95% CI 0,715–1,654), что не является статистически значимым [6].

Калинин и соавт., изучая полиморфизм END1 при хронической венозной недостаточности, также не выявили значимой ассоциации [11]. Данные о роли END1 Lys198Asn при диабетических ангиопатиях остаются фрагментарными. Возможно, влияние данного полиморфизма на уровень ЕТ-1 не является достаточно выраженным для того, чтобы оказывать клинически значимый эффект на риск развития СДС, либо его эффект модифицируется другими генетическими и средовыми факторами.

**Ген VEGFA и полиморфизм 634C>G**

Сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A) является ключевым регулятором ангиогенеза – процесса образования новых сосудов из существующей сосудистой сети. VEGF-A стимулирует пролиферацию, миграцию и выживание эндотелиоцитов, повышает проницаемость сосудов, участвует в репарации тканей [12].

При СД наблюдается нарушение регуляции VEGF-A: на ранних стадиях его уровень может повышаться компенсаторно, однако с прогрессированием заболевания развивается VEGF-резистентность и снижение эффективности ангиогенеза, что способствует развитию ишемии и нарушению заживления язв [13]. Ген VEGFA характеризуется высокой степенью полиморфизма, и некоторые варианты могут влиять на уровень экспрессии белка.

Полиморфизм VEGFA 634C>G (rs2010963, также известный как -634G>C) локализован в 5'-нетранслируемой области гена и, по данным литературы, может ассоциироваться с изменением уровня VEGF в плазме крови. Ряд исследований показал, что носительство аллеля G может быть протективным фактором в отношении развития СДС [14]. Однако Троицкая и соавт. не выявили значимых различий в распределении генотипов VEGFA 634C>G между группами: гомозиготный 634CC встречался в 56,6% при СД и в 60,3% при СДС, гетерозиготный 634CG – в 34,3% и 33,7%, мутантный 634GG – в 9,1% и 6,5% соответственно [6].

Мета-анализ Zhao и соавт. показал, что некоторые полиморфизмы VEGFA (rs833061 и rs2010963) могут иметь протективное значение, однако эффект не является универсальным для всех популяций [9]. Исследование Русанова и соавт. в украинской популяции также не выявило связи полиморфизма VEGFA 634C>G с риском СДС [13]. Таким образом, несмотря на важную роль VEGF в ангиогенезе и заживлении ран, вклад конкретного полиморфизма 634C>G в риск развития СДС остаётся недоказанным.

**Полученные результаты**

Анализ литературных данных показал, что среди исследованных полиморфизмов генов регуляции сосудистого тонуса (NOS3 786C>T, END1 Lys198Asn, VEGFA 634C>G) ни один не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском развития синдрома диабетической стопы. Частота встречаемости генотипов NOS3 786C>T не имела достоверных различий между группами пациентов с СД и СДС ($\chi^2$=0,136, p=0,935). Аналогичные результаты получены для полиморфизмов END1 Lys198Asn ($\chi^2$=0,177, p=0,916) и VEGFA 634C>G ($\chi^2$=1,023, p=0,600). Наиболее информативными с позиций доказательной медицины на сегодняшний день признаны полиморфизмы генов, ассоциированных с гемостазом (ITGB3 1565T>C) и фолатным циклом (MTHFR 1298A>C), для которых установлены статистически значимые ассоциации с риском развития СДС [6].

**Выводы**

1. Полиморфизмы генов регуляции сосудистого тонуса NOS3 786C>T, END1 Lys198Asn и VEGFA 634C>G не являются статистически значимыми маркерами риска развития синдрома

диабетической стопы на современном уровне доказательств.

2. Результаты исследований, включая недавние работы, выполненные на российской популяции, не подтверждают ассоциативной связи указанных полиморфизмов с развитием СДС [6].
3. Отсутствие значимой ассоциации может быть обусловлено мультифакториальностью патогенеза СДС, компенсаторными механизмами регуляции сосудистого тонуса, а также небольшим вкладом каждого отдельного полиморфизма в общий риск.
4. Дальнейшие исследования с использованием крупных выборок, учётом этнических особенностей и анализа гаплотипов необходимы для уточнения роли этих генов в предрасположенности к данному тяжёлому осложнению сахарного диабета.
5. Перспективным направлением является исследование комбинаций полиморфизмов (гаплотипов) и их взаимодействий, а также использование полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для выявления новых генетических маркеров.

**Заключение**

Проведённый обзор свидетельствует о том, что, несмотря на важную патофизиологическую роль генов регуляции сосудистого тонуса (NOS3, END1, VEGFA) в патогенезе диабетических ангиопатий, их полиморфные варианты NOS3 786C>T, END1 Lys198Asn и VEGFA 634C>G не являются статистически значимыми маркерами риска развития синдрома диабетической стопы. Результаты исследований, включая недавние работы, выполненные на российской популяции, не подтверждают их ассоциативной связи с СДС [6]. Наиболее перспективными на сегодняшний день представляются генетические маркеры, ассоциированные с гемостазом и репаративными процессами. Дальнейшие исследования с использованием крупных выборок, учётом этнических особенностей и анализа гаплотипов необходимы для уточнения роли этих генов в предрасположенности к данному тяжёлому осложнению сахарного диабета [5].

**Список литературы:**

1. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы // Новости хирургии. – 2015. – № 1. – С. 97-104.
2. Надыбина М.Н., Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н. Коморбидные аспекты синдрома диабетической стопы: эпидемиология, молекулярные механизмы и стратегии лечения // FOCUS Эндокринология. – 2026. – Т. 7, № 1. – С. 76-88.
3. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г. Ассоциация полиморфных маркеров A1298C гена MTHFR с изменениями состояния микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 45-49.
4. Wang X., Guo Z., Ding Z., et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2015. – Vol. 80. – P. 101-109.
5. Sudan R.S., Garg P., Yanadaiah P. Genetic and molecular insights into diabetic foot ulcers: Unveiling biomarkers for precision medicine // Human Gene. – 2025. – Vol. 43. – P. 201345.
6. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Распространенность полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки и протромботических факторов при синдроме диабетической стопы // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 549-557.
7. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – № 4. – С. 35-41.
8. Муслимова Э.Ф. Ассоциация полиморфизмов генов NOS3 и ITGB3 с риском развития ишемической болезни сердца // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – № 2. – С. 22-25.
9. Zhao J., Zhang L.X., Wang Y.T., et al. Genetic Polymorphisms and the Risk of Diabetic Foot: A Systematic Review and Meta-Analyses // International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2022. – Vol. 21, No. 4. – P. 574-587.
10. Wang X., Guo Z., Ding Z., et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2015. – Vol. 80. – P. 101-109.
11. Калинин Р.Е., Грязнов С.В., Никифоров А.А. и др. Полиморфизм гена синтазы азота и

эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – № 4. – С. 97-101.
12. Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г., Павлышин А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы // Вестник РАМН. – 2014. – № 5-6. – С. 107-110.
13. Русанов А.В., Чумаченко Я.Д., Дубовик Е.И., и др. Анализ связи С936Т-полиморфного сайта гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы в украинской популяции // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – № 2. – С. 34-42.
14. Medina-Fernandez J., Esparza-Gonzalez S.C., Yam-Sosa A., Sifuentes-Leura D. Polimorfismos asociados con la susceptibilidad para pie diabético: una revisión integrativa // Gerokomos. – 2020. – Vol. 31, No. 2. – P. 113-118.

**УДК 616.379-008.64-06:575.17+616-008.1**

Дамдинов Р.И.

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В статье представлен обзор современных данных о факторах риска развития синдрома диабетической стопы (СДС) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Рассмотрены основные группы факторов риска: клинико-демографические (возраст, пол, длительность диабета, ожирение), метаболические (гипергликемия, дислипидемия), сосудистые и неврологические (периферическая нейропатия, ангиопатия), поведенческие (курение, гигиена стоп, физическая активность), а также молекулярно-генетические (полиморфизмы генов ITGB3, MTHFR, NOS3, END1, VEGFA, MMP9, F5, F2) и эпигенетические факторы. Особое внимание уделено возможностям комплексной оценки факторов риска для прогнозирования развития СДС. Показано, что мультифакториальная природа СДС требует интегративного подхода к оценке риска.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы; сахарный диабет 2 типа; факторы риска; нейропатия; ангиопатия; генетические полиморфизмы.

Damdinov R.I.

## RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

***Chita State Medical Academy, Chita***

**Abstract.** The article presents a review of current data on risk factors for the development of diabetic foot syndrome (DFS) in patients with type 2 diabetes mellitus. The main groups of risk factors are considered: clinical and demographic (age, gender, diabetes duration, obesity), metabolic (hyperglycemia, dyslipidemia), vascular and neurological (peripheral neuropathy, angiopathy), behavioral (smoking, foot hygiene, physical activity), as well as molecular genetic (polymorphisms of ITGB3, MTHFR, NOS3, END1, VEGFA, MMP9, F5, F2 genes) and epigenetic factors. Special attention is paid to the possibilities of comprehensive assessment of risk factors for predicting the development of DFS. It is shown that the multifactorial nature of DFS requires an integrative approach to risk assessment.

**Keywords:** diabetic foot syndrome; type 2 diabetes mellitus; risk factors; neuropathy; angiopathy; genetic polymorphisms.

### Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современного здравоохранения. По прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 году число людей с диабетом может превысить 780 млн человек [1]. Синдром диабетической стопы

(СДС) является одним из наиболее тяжёлых и инвалидизирующих осложнений СД, развивающимся у 30–80% пациентов. При развитии гнойно-некротического процесса ампутации выполняются у 50% больных с диабетической стопой, а летальность после ампутаций достигает 28–40% [2].

По данным глобальной статистики, диабетические язвы стопы ежегодно поражают около 18,6 млн человек во всём мире и предшествуют 80% ампутаций нижних конечностей у пациентов с диабетом [3]. Пятилетняя смертность при СДС составляет около 30%, а при больших ампутациях превышает 70% [4]. В связи с этим своевременное выявление факторов риска и ранняя профилактика СДС являются приоритетными задачами современной диабетологии [5, 6].

**Цель** – систематизировать современные данные о факторах риска развития синдрома диабетической стопы для оптимизации подходов к профилактике данного осложнения.

**Методы исследования**

Проведён аналитический обзор научных публикаций за период 2017–2026 гг. в базах данных PubMed, eLibrary, Scopus и Google Scholar , по ключевым словам,: «diabetic foot syndrome», «risk factors», «diabetic foot ulcer», «синдром диабетической стопы», «факторы риска». Отбирались полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, систематические обзоры и мета-анализы.

**Результаты и их обсуждение**

**Клинико-демографические факторы риска**

Согласно данным систематического обзора и мета-анализа, проведённого с участием более 50 исследований, возраст ≥ 60 лет (OR=1,60, p<0,01), мужской пол (OR=1,30, p=0,01) и длительность диабета (SMD=0,46, p<0,01) являются значимыми факторами риска развития первого эпизода диабетической язвы стопы [7]. Длительность сахарного диабета более 10 лет ассоциируется с двукратным повышением риска развития СДС [7].

Индекс массы тела ≥ 30 кг/м² (ожирение) также является значимым фактором риска (OR=1,03, p<0,01) [7]. Другими важными факторами являются семейное положение (не состоящие в браке: OR=1,16, p<0,01) и употребление алкоголя (OR=1,50, p<0,01) [7].

**Поведенческие факторы риска**

Курение является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска. По данным мета-анализа, курение повышает риск развития СДС в 1,58 раза (OR=1,58, p=0,02) [7]. Недостаточная физическая активность ассоциирована с ещё более высоким риском (OR=12,06, p<0,01) [7].

Неадекватная гигиена стоп, ношение неудобной обуви, отсутствие регулярного осмотра стоп также существенно повышают риск развития трофических нарушений [8]. Как отмечается в обзоре Надыбиной и соавт., локальные биомеханические факторы, включая повышенное подошвенное давление и деформации стопы, формируют хронические незаживающие язвы [6].

**Метаболические факторы риска**

Плохой контроль гликемии является ключевым фактором риска СДС. Уровень HbA1c ≥ 6,5% ассоциирован с повышением риска развития язвы стопы в 2,19 раза (OR=2,19, p<0,01) [7]. Концентрация глюкозы плазмы натощак (SMD=0,47, p=0,02) и уровень креатинина (SMD=2,06, p<0,01) также являются значимыми предикторами [7].

Дислипидемия, характеризующаяся повышением триглицеридов (SMD=0,16, p=0,02) и снижением липопротеинов высокой плотности (HDL-C: SMD=-0,26, p<0,01), вносит дополнительный вклад в риск развития СДС [7]. Альбуминурия является сильным предиктором (OR=3,00, p<0,01) [7].

**Сосудистые и неврологические факторы риска**

Диабетическая периферическая нейропатия является ключевым звеном патогенеза СДС. Снижение вибрационной чувствительности (VPT ≥ 25 В) ассоциировано с пятикратным повышением риска развития язвы (OR=5,30, p<0,01) [7]. Снижение лодыжечно-плечевого индекса (ABPI) также является значимым предиктором (SMD=-0,49, p=0,03) [7].

Как подчёркивается в исследовании Alsararatee и соавт., периферическая нейропатия и периферическая артериальная болезнь являются основными патогенетическими механизмами развития язв стопы [9]. Диабетическая нейроостеоартропатия, скелетно-мышечные изменения стопы и повышенное подошвенное давление также вносят существенный вклад в формирование СДС [6].

**Воспалительные и иммунные факторы**

Хроническое системное воспаление играет важную роль в развитии СДС. Повышенные уровни

провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкин-1 бета (IL-1β) и интерлейкин-6 (IL-6), способствуют деградации внеклеточного матрикса и нарушению заживления ран [10]. Нарушение баланса поляризации макрофагов (преобладание M1 над M2) и нарушение клиренса нейтрофилов являются характерными признаками замедленного заживления при СДС [10].

С-реактивный белок (CRP) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) являются широко используемыми маркерами системного воспаления, коррелирующими с тяжестью СДС и прогнозом заживления [10].

**Молекулярно-генетические факторы риска**

В последние годы активно изучаются генетические маркеры предрасположенности к развитию СДС. В работе Троицкой, Шаповалова и Мудрова (2021) изучена распространённость полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки и протромботических факторов при СДС. Установлено, что статистически значимые различия между группами пациентов с СДС и без него выявлены для полиморфизмов ITGB3 T1565C ($\chi^2$=6,24, df=2, p=0,045) и MTHFR A1298C ($\chi^2$=11,55, df=2, p=0,004). Для полиморфизмов генов NOS3 C786T ($\chi^2$=0,14, df=2, p=0,94), END1 Lys198Ash ($\chi^2$=0,18, df=2, p=0,92), VEGFA C634G ($\chi^2$=1,02, df=2, p=0,60), MMP9 A8202G ($\chi^2$=3,24, df=2, p=0,20), FV G1691A ($\chi^2$=0,37, df=1, p=0,87) и FII G20210A ($\chi^2$=0,06, df=1, p=0,81) статистически значимых различий не определено [11].

В монографии Троицкой и Шаповалова (2025) подробно описан вклад исследований генетических полиморфизмов в развитие функциональных нарушений микроциркуляторного русла при СДС, раскрыты ранее не представленные механизмы их реализации [12]. Как отмечается в работе Надыбиной и соавт., генетические и эпигенетические факторы определяют индивидуальную предрасположенность к развитию СДС и вариабельность заживления язв [6].

**Комплексная оценка факторов риска**

Мультифакториальная природа СДС требует комплексного подхода к оценке риска. В работе Троицкой, Шаповалова и Мудрова (2022) разработана прогностическая модель на основе многослойного персептрона, включающая оценку полиморфизмов генов и показателей микроциркуляции. Применение нейросетевого анализа позволило комплексировать разнородные факторы риска (полиморфизмы генов, маркеры дисфункции эндотелия, возраст, пол) и прогнозировать развитие СДС с высокой точностью: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,95, процент неверных предсказаний в процессе обучения — 7,1% [13].

Наибольший вклад в прогностическую модель вносят возраст (100%), полиморфизм MMP9 A8202G (72,1%), уровень нитрита (70,5%) и полиморфизм ITGB3 T1565C (67,1%) [13]. Чувствительность модели для прогнозирования СДС составила 0,89 при специфичности 1,00; для неосложнённого СД – чувствительность 1,00 при специфичности 0,89 [13].

Как показано в другом исследовании Троицкой и соавт., комплексный подход к прогнозированию развития СДС на основе нелинейного регрессионного анализа также продемонстрировал хорошую информативность: площадь под ROC-кривой составила 80,1%, что делает возможным применение модели в клинической практике [2].

**Полученные результаты**

Анализ литературных данных показал, что факторы риска развития СДС многообразны и включают клинико-демографические (возраст ≥ 60 лет, мужской пол, длительность диабета, ожирение), метаболические (HbA1c ≥ 6,5%, гипергликемия, дислипидемия, альбуминурия), сосудистые и неврологические (нейропатия, снижение ABPI, повышенное подошвенное давление), поведенческие (курение, низкая физическая активность, неадекватная гигиена стоп), воспалительные (повышение CRP, TNF-α, IL-6) и молекулярно-генетические (полиморфизмы ITGB3, MTHFR) параметры [2, 6, 7, 10, 11]. Наиболее сильными предикторами являются диабетическая нейропатия (OR=5,30), альбуминурия (OR=3,00), плохой гликемический контроль (OR=2,19), возраст ≥ 60 лет (OR=1,60) и курение (OR=1,58) [7]. Комплексная оценка факторов риска с использованием нейросетевых технологий позволяет достичь высокой точности прогноза (AUC=0,95) [13].

**Выводы**

1. Синдром диабетической стопы является мультифакториальным осложнением, в развитии

которого участвуют клинико-демографические, метаболические, сосудистые, неврологические, поведенческие, воспалительные и генетические факторы риска.
2. Наиболее значимыми модифицируемыми факторами риска являются плохой гликемический контроль (HbA1c ≥ 6,5%), курение и недостаточная физическая активность.
3. Диабетическая периферическая нейропатия и периферическая артериальная болезнь являются ключевыми патогенетическими факторами, определяющими высокий риск развития язв стопы.
4. Молекулярно-генетические маркеры (полиморфизмы ITGB3 T1565C, MTHFR A1298C) могут быть использованы для дополнительной стратификации пациентов по группам риска [2, 11].
5. Комплексная оценка факторов риска с применением нейросетевых технологий позволяет достичь высокой точности прогнозирования СДС (AUC=0,95) и может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику [2, 13].

**Заключение**

Синдром диабетической стопы представляет собой сложное мультифакториальное осложнение сахарного диабета, развитие которого определяется взаимодействием широкого спектра факторов риска. Своевременное выявление и коррекция модифицируемых факторов (гликемический контроль, отказ от курения, физическая активность, гигиена стоп) являются основой первичной профилактики СДС [8, 9]. Комплексная оценка факторов риска с использованием современных математических методов, включая нейросетевые технологии, позволяет с высокой точностью прогнозировать развитие осложнения и формировать группы высокого риска для целенаправленного проведения профилактических мероприятий [2, 13]. Внедрение разработанных моделей в клиническую практику может способствовать снижению частоты ампутаций и улучшению качества жизни пациентов с сахарным диабетом [6, 8].

**Список литературы:**

1. Махачев Д.Р., Мусапиров И.Г., Магомедова М.Н., Абакаров М.О., Аметов Д.М. Artificial intelligence in diabetology: systematizing clinical evidence and prospects for implementation // International Journal of Innovative Medicine. – 2025. – № 2. – С. 4-7.
2. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Комплексный подход к прогнозированию развития синдрома диабетической стопы // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 46-53.
3. Understanding risk factors and prognosis in diabetic foot ulcers // Open Biology. – 2025. – Vol. 15. – P. 250113.
4. Diabetic foot ulcers: a review // JAMA. – 2023. – Vol. 330, No. 1. – P. 62-75.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 22, № 1S1. – С. 1-144.
6. Надыбина М.Н., Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н. Коморбидные аспекты синдрома диабетической стопы: эпидемиология, молекулярные механизмы и стратегии лечения // FOCUS Эндокринология. – 2026. – Т. 7, № 1. – С. 76-88.
7. Risk Factors for First-Ever Diabetes-Related Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis // International Wound Journal. – 2025. – Vol. 22, No. 7. – P. e70728.
8. Alenezi A.I., et al. Prevalence and predictors of diabetic foot risk factors among elderly diabetic patients in family medicine clinics: a systematic review // International Journal of Medicine in Developing Countries. – 2025. – Vol. 9, No. 7. – P. 1692-1699.
9. Alsararatee H.H., Langley J.C.S., Thorburn M., et al. Assessment of the diabetic foot in inpatients // British Journal of Nursing. – 2025. – Vol. 34, No. 4. – P. S12-S23.
10. Understanding risk factors and prognosis in diabetic foot ulcers // Open Biology. – 2025. – Vol. 15. – P. 250113.
11. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Распространенность полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки и протромботических факторов при синдроме диабетической стопы // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 549-557.
12. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г. Патогенез нарушений микроциркуляции при синдроме

диабетической стопы : монография. – Улан-Удэ : Республиканская типография, 2025. – 96 с.
13. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Возможности многослойного персептрона в комплексировании факторов риска синдрома диабетической стопы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т. 173, № 4. – С. 422-425.

**УДК: 616.31-092:579**

Дедюхин И.И, Галак И.Р., Доманова Е.Т, Зобнин В.В.

## ПРОКОАГУЛЯНТНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОТЕАЗ PORPHYROMONAS GINGIVALIS

*ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия*

**Резюме.** Краткий обзор, описывающий прокоагулянтные эффекты протеолитических ферментов, выделяемых Porphyromonas gingivalis. Анализ литературных источников показал наличие прокоагулянтных свойств гингипаинов, реализуемый посредством активации фактора Стюарта-Прауэра и протромбина.

**Ключевые слова:** porhyromonas gingivalis; протеазы; фактор Стюарта-Прауэра; протромбин.

Dedyuhin I.I, Domanova E.T., Galak I.R., Zobnin V.V.

## PROCOAGULANT EFFECT OF PORPHYROMONAS GINGIVALIS PROTEASES

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** A brief review describing the procoagulant effects of proteolytic enzymes secreted by Porphyromonas gingivalis. A review of the literature revealed the procoagulant properties of gingipains, mediated through the activation of Stuart-Prower factor and prothrombin.

**Key words:** porhyromonas gingivalis; proteases; Stuart-Prower factor, prothrombin.

Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) – грамотрицательная палочковидная бактерия из рода Porphyromonas, облигатный анаэроб [6]. Актуальность темы обусловлена тем, что P. gingivalis является одним из главных пародонтопатогенных микроорганизмов. Распространённость заболеваний пародонта в Российской Федерации составляет 85% [2]. Основными факторами вирулентости, участвующие в деструкции тканей пародонта, являются фимбрии, гингипаины и липополисахарид [5]. P. gingivalis участвует в формировании биоплёнок. Особая роль в патогенезе пародонтита принадлежит гингипаинам – цистеиновым протеазам, продуцируемых P. gingivalis. Выделяют аргинин-специфичные и лизин-специфичные гингипаины (Rgp и Kgp соответственно). Гингипаины способны расщеплять белки внеклеточного матрикса и блокировать механизмы местной резистентности [5]. Это подтверждается тем, что десневая жидкость пациентов с хроническим пародонтитом подавляет фагоцитарную активность нейтрофилов [4]. В Смывах десневой борозды и пародонтального кармана отмечается сниженное содержание α-дефензинов, необходимых для поддержания местного иммунитета [3]. Помимо выше перечисленных механизмов, важную роль в патогенезе пародонтита играют нарушения микроциркуляции, которые могут быть инициированы тромбообразованием в сосудах, кровоснабжающих ткани пародонта. P. gingivalis обладает выраженной прокоагулянтной активностью, которая обусловлена несколькими различными механизмами. Одним из них является действие гингипаинов. Их прокоагулянтные эффекты реализуются как классическими, так и неклассическими механизмами. Rgp способен активировать фактор Кристмаса (FIX) и фактор Стюарта-Прауэра (FX) [7,8]. Последний служит главным компонентом протромбиназного комплекса. Описаны механизмы прямой активации протромбина аргинин-специфичными гингипаинами [7]. Наличие прокоагулянтного эффекта показано у Rgp, но не у Kgp [6]. Этот факт подтвержден эскпериментальным исследованием, где культуры штамма P. gingivalis E8 с нокаутированным геном Rgp не проявляли никакого прокоагулянтного эффекта, тогда как культура штамма P. gingivalis K1A с нокаутом гена Kgp проявляла тот же эффект, что и штамм дикого типа [6]. Снижение фагоцитарной активности у пациентов с пародонтитом является благоприятным фактором для развития P. gingivalis, а снижение фибринолитических свойств десневой жидкости способствует усилению прокоакулянтного эффекта гингипаинов, что приводит к

нарушению микроциркуляции и деструкции тканей пародонта [1,4], а отложение внесосудистого фибрина способствует пролонгированию воспалительного процесса [6].

Таким образом, аргинин-специфичные гингипаины P. gingivalis оказывают прямое прокоагулятное действие, запуская каскад образования фибрина через активацию факторов свёртывания IX, X, а также опосредованную и прямую активацию протромбина. Это не только способствует микротромбообразованию в пародонта, но и усугубляет воспалительную деструкцию, что является одним из ключевых механизмов развития пародонтита.

**Список литературы:**

1. Доманова, Е.Т. Иммунная регуляция системы гемостаза при воспалительных заболеваниях пародонта / Е. Т. Доманова, Н. Н. Цыбиков, В. В. Зобнин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4(127). – С. 65-69.
2. Доманова, Е.Т. Микрофлора и бактериальные ловушки в патогенезе пародонтита / Е. Т. Доманова, Н. Н. Цыбиков, В. В. Зобнин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2026. – № 1. – С. 120-129. – DOI 10.52485/19986173_2026_1_120.
3. Доманова, Е.Т. Регуляция патогенеза хронических заболеваний пародонта аутоантителами к α-дефензинам / Е. Т. Доманова, Н. Н. Цыбиков, В. В. Зобнин // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 3(46). – С. 74-75.
4. Цыбиков, Н.Н. Свойства десневой жидкости при остром гингивите и хроническом пародонтите / Н. Н. Цыбиков, Е. Т. Доманова, В. В. Зобнин [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 40-42.
5. How K. Y., Song K. P., Chan K. G. Porphyromonas gingivalis: an overview of periodontopathic pathogen below the gum line //Frontiers in microbiology. – 2016. – Т. 7. – P. 53.
6. Neilands J., Kinnby B. Porphyromonas gingivalis initiates coagulation and secretes polyphosphates—A mechanism for sustaining chronic inflammation? //Microbial pathogenesis. – 2022. – Т. 162. – P. 104648.
7. Imamura T. et al. Activation of blood coagulation factor X by arginine-specific cysteine proteinases (gingipain-Rs) from Porphyromonas gingivalis //Journal of Biological Chemistry. – 1997. – Т. 272. – №. 25. – P. 16062-16067.
8. Imamura T. et al. Activation of blood coagulation factor IX by gingipains R, arginine-specific cysteine proteinases from Porphyromonas gingivalis //Biochemical Journal. – 2001. – Т. 353. – №. 2. – P. 325-331.

**УДК: 616-092.19:612.67:577.161.2**

Капралов А.И., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ФУКОКСАНТИНА

***ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия***

**Резюме.** Фукоксантин – каротиноид бурых водорослей, обладающий антиоксидантными свойствами, рассматривается как перспективный геропротектор. Цель работы – оценка влияния фукоксантина на системные и клеточные маркеры старения с позиций патологической физиологии. Материалы и методы. Исследование выполнено на 90 мышах линии ICR (CD-1). Животные опытных групп получали фукоксантин (20 мг/кг/сут) с 10-месячного возраста. Оценивали биохимические показатели, продолжительность жизни, уровни белков p16, p21, p53, пролиферативный и апоптотический индексы в сердце и селезенке. Результаты. Фукоксантин снижал уровни триглицеридов, глюкозы, АСТ, АЛТ и повышал ЛПВП в сыворотке крови. Мыши опытной группы демонстрировали увеличение продолжительности жизни. Зафиксировано снижение экспрессии p16, p21, p53, тканеспецифичное снижение апоптоза в кардиомиоцитах и повышение пролиферации в селезенке [5, 6]. Выводы. Фукоксантин проявляет геропротекторные свойства, модулируя ключевые маркеры старения на системном и клеточном уровнях.

**Ключевые слова:** фукоксантин, старение, геропротекторы, p16, p21, p53, апоптоз, пролиферация.

Kapralov A.I., Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu.

## PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE GEROPROTECTIVE EFFECT OF FUCOXANTHIN

*Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia*

**Abstract.** Background. Fucoxanthin, a carotenoid from brown algae with antioxidant properties, is considered a promising geroprotector. Objective. To evaluate the effect of fucoxanthin on systemic and cellular markers of aging from the perspective of pathophysiological mechanisms. Materials and methods. The study was performed on 90 ICR (CD-1) mice. Animals in the experimental groups received fucoxanthin (20 mg/kg/day) from 10 months of age. Biochemical parameters, lifespan, p16, p21, p53 protein levels, proliferative and apoptotic indices in the heart and spleen were assessed. Results. Fucoxanthin reduced the levels of triglycerides, glucose, AST, ALT and increased HDL in the blood serum. Mice in the experimental group showed increased lifespan. A decrease in p16, p21, p53 expression, tissue-specific decrease in apoptosis in cardiomyocytes and an increase in proliferation in the spleen were recorded [5, 6]. Conclusions. Fucoxanthin exhibits geroprotective properties by modulating key markers of aging at the systemic and cellular levels.

**Key words:** fucoxanthin, aging, geroprotectors, p16, p21, p53, apoptosis, proliferation.

**Введение.** Поиск эффективных геропротекторов является актуальной задачей современной биомедицины. Фукоксантин – каротиноид бурых микроводорослей, известный своими антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, может влиять на фундаментальные механизмы старения. Ключевую роль в клеточном старении играют белки p16, p21 и p53, активирующиеся при повреждении ДНК и окислительном стрессе. **Целью** данного исследования явилось выявление геропротекторных свойств фукоксантина на системном и клеточном уровнях у мышей [1, 2, 6].

**Материалы и методы.** В работе использовано 90 аутбредных мышей линии ICR (CD-1). Животные опытных групп получали фукоксантин перорально в дозировке 20 мг/кг/сут с 10-месячного возраста. Изучали биохимические показатели сыворотки крови. Концентрацию белков p16, p21 и p53 в тканях определяли методом ИФА. Пролиферативный индекс (ПИ) оценивали по экспрессии Ki-67, апоптотический индекс (АИ) – методом ISOL. Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента в GraphPad Prism, различия считали значимыми при $p<0,05$.

**Результаты.** У мышей, получавших фукоксантин, выявлено статистически значимое снижение уровней триглицеридов, глюкозы, АСТ и АЛТ, а также повышение уровня ЛПВП. Зарегистрировано увеличение продолжительности жизни в опытной группе. На клеточном уровне фукоксантин снижал экспрессию белков p16, p21 и p53. В миокарде наблюдалось снижение АИ без изменения ПИ, тогда как в селезенке отмечалось повышение ПИ при неизменном АИ [5].

**Выводы.** Фукоксантин оказывает комплексное геропротекторное действие, проявляющееся в улучшении метаболических показателей, увеличении продолжительности жизни, а также в модуляции ключевых маркеров клеточного старения и тканеспецифичной регуляции апоптоза и пролиферации [6, 7].

**Список литературы:**

1. Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С. Геропротекторные свойства фукоксантина // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 94-101.
2. Лыкова А.П., и др. Геропротекторные свойства каротиноидов // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 5. – С. 45–53.
3. Zhang X., et al. Fucoxanthin ameliorates aging-related changes in mice // Mar Drugs. – 2020. – Vol. 18 (8). – P. 412–425. – DOI 10.3390/md18080412.
4. Индукция апоптоза лейкоцитов под влиянием аминотиолов в краткосрочной культуре клеток / Е.В. Фефелова, П.П. Терешков, М.В. Максименя и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 2. – С.98–106.
5. Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П., Маклакова И.Ю. Изменение морфометрических показателей

селезенки старых лабораторных животных после воздействия ионизирующего излучения на фоне трансплантации стволовых клеток // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 911-914.
6. Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis // Circ Res. – 2012. – Vol. 110 (2). – P. 356–369. – DOI 10.1038/sj.eye.6703062.
7. Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П. Способ восстановления миелоидной ткани старых лабораторных животных после воздействия ионизирующего излучения. Патент на изобретение RU 2394585 C1, 20.07.2010.

**УДК: 616.441-002-097:612.112.94:616-007.17-092**

Костромина Н.А.

## РОЛЬ ОСНОВНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, г.Чита, Россия***

**Аннотация.** Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) является наиболее распространённым аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, в основе которого лежит хроническое воспаление с прогрессирующей деструкцией тиреоидной ткани. В последние десятилетия накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о ключевой роли В-клеточного звена иммунитета в развитии и поддержании патологического процесса. В настоящем обзоре рассмотрены основные субпопуляции В-лимфоцитов, участвующие в патогенезе ХАИТ: антитело-продуцирующие плазматические клетки, регуляторные В-лимфоциты (Breg), а также субпопуляции В-лимфоцитов памяти, в частности двойные негативные (Double-Negative, DN) клетки с фенотипом $CD27^{-}IgD^{-}$.

**Ключевые слова:** хронический аутоиммунный тиреоидит, В-лимфоциты, аутоантитела, Breg, DN-клетки памяти, CD32b, CD40.

Kostromina N.A.

## THE ROLE OF MAJOR B-CELL POPULATIONS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC AUTOIMMUNE THYROIDITIS

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** Chronic autoimmune thyroiditis represents the most prevalent autoimmune disorder of the thyroid gland, characterized by chronic inflammation and progressive destruction of thyroid tissue. Over the past decades, a considerable body of evidence has emerged highlighting the crucial role of the B-cell lineage in the initiation and perpetuation of the pathological process. The present review addresses the major B-lymphocyte subsets involved in the pathogenesis of Chronic autoimmune thyroiditis, including antibody-secreting plasma cells, regulatory B cells (Bregs), and memory B-cell subsets, particularly double-negative (DN) B cells with the $CD27^{-}IgD^{-}$ phenotype.

**Key words:** chronic autoimmune thyroiditis, B-lymphocyte, autoantibodies, Breg, double-negative B cells, CD32b, CD40.

**Введение.** Щитовидная железа является «забарьерным» органом, что обусловливает отсутствие контакта териодных антигенов с клетками иммунной системы. С одной стороны, это предотвращает развитие аутоиммунной агрессии, с другой – исключает формирование иммунной толерантности к данным антигенам, что создает предпосылки для аутоиммунизации при нарушении барьерной функции (травмы, инфекции и пр.), провоцирующем длительное воспаление и повреждение, лежащие в основе хронического аутоиммунного тиреоидита [1]. Иммунный ответ, возникающий при нарушении барьера, в значительной степени опосредован В-лимфоцитами. Способность В-лимфоцитов выполнять разнообразные функции определяется её гетерогенностью – наличием субпопуляций В-лимфоцитов с различной функциональной активностью [2, 3].

**Цель исследования.** Обобщить и систематизировать современные данные о роли основных субпопуляций В-лимфоцитов в патогенезе ХАИТ, с акцентом на механизмы их активации, регуляции и дисфункции, выявить ключевые звенья дисрегуляции, определяющие персистенцию аутоиммунного воспаления.

**Методы исследования.** Проведён систематический анализ литературы за период 2012–2026 гг. в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и Google Scholar по ключевым словам: «ХАИТ», «В-лимфоциты», «Breg», «DN-клетки памяти», «CD32b», «CD40-CD40L», «третичные лимфоидные структуры». Отобраны и проанализированы оригинальные исследования, систематические обзоры и мета-анализы, посвящённые роли субпопуляций В-лимфоцитов в патогенезе аутоиммунного тиреоидита. Данные систематизированы по функциональным блокам. Проведён сравнительный анализ и обобщение результатов.

**Результаты.** Ключевой и наиболее изученной провоспалительной функцией В-лимфоцитов является продукция аутоантител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину плазматическими клетками, которая становится возможна в результате избыточности действия Th2-цитокинов (IL-4, IL-13) [2]. В результате воздействия фибробластов Т-клеточной зоны CCL21+ в щитовидной железе при ХАИТ формируются структуры, похожие на вторичные лимфоидные органы, – так называемые третичные лимфоидные структуры или эктопические герминативные центры, в которых происходит активное взаимодействие В-лимфоцитов с Т-хелперами, их пролиферация, дифференцировка в плазмобласты и плазматические клетки, которые непосредственно в ткани железы продуцируют аутоантитела [4]. Данные антитела самостоятельно или посредством циркулирующих иммунных комплексов, запускают каскад комплемента и активируют лимфоциты, инициируя воспалительную реакцию и деструкцию тканей. Параллельно В-лимфоциты выполняют функцию антигенпрезентирующих клеток (АПК) для Т-лимфоцитов, стимулируют их пролиферацию и способны секретировать цитокины. Ключевое значение в этом процессе имеют CD4+ Th-лимфоциты, которые стимулируя В-лимфоциты и макрофаги, усиливают продукцию провоспалительных молекул (INFγ, IL2, TNFα, IL6 и др.) над противовоспалительными, т.е. наблюдается сдвиг иммунного реагирования в сторону Th1-фенотипа [5, 6]. Воздействие цитокинов на тиреоциты не только вызывает функциональные нарушения, но и стимулирует продукцию оксида азота и простагландинов, что способствует усилению воспалительного ответа. Наряду с этим, тиреоциты сами могут экспрессировать HLA-DR и выступать в качестве АПК [1, 7].

Корме того, существуют убедительные данные, связывающие нарушение регуляции иммунного ответа при ХАИТ с дисфункцией В-регуляторных лимфоцитов (Bregs). В норме Bregs обеспечивают периферическую толерантность, угнетая Th1-/Th17-опосредованные реакции через секрецию IL-10, IL-35, TGF-β, продукцию GrB и активацию пути FASL/PDL-1, что индуцирует апоптоз эффекторных Т-клеток и способствует дифференцировке Treg. У пациентов с ХАИТ эта способность утрачена. Несмотря на противоречивые данные о количественном содержании Breg (от сниженного до повышенного), их функциональная активность неизменно нарушена — в первую очередь страдает синтез IL-10, что нивелирует супрессивный потенциал этих клеток на фоне сохранных эффекторных функций В-лимфоцитов (антителообразование и презентация антигена), усугубляющих воспаление в ткани щитовидной железы [3, 8].

Особый интерес исследователей представляют субпопуляции В-клеток памяти, активация которых и дисбаланс ингибирующих рецепторов могут иметь решающее значение для развития аутоиммунного процесса. Признаки гиперактивации, выявляемые у субпопуляций В-клеток памяти, свидетельствуют об их важной вовлечённости в патогенетические механизмы ХАИТ. В частности, у пациентов с ХАИТ наблюдается увеличение процентного содержания циркулирующих DN-клеток памяти (фенотип $CD27^{-}IgD^{-}$) [9]. Это связано со снижением экспрессии ингибирующего рецептора CD32b. CD32b (ингибирующий Fc-рецептор) – это важный "тормоз", который в норме ограничивает активацию В-лимфоцитов и предотвращает их чрезмерную дифференцировку в аутоантитело-продуцирующие клетки. Суть механизма такова: когда CD32b встречается с иммунным комплексом, он объединяется с В-клеточным рецептором (BCR) и передаёт клетке тормозной сигнал. В результате клетке становится сложнее активироваться – её порог чувствительности повышается. Проще говоря, CD32b помогает «приглушить» иммунный ответ, когда в организме уже достаточно антител (например, при аутоиммунном процессе). То есть снижение уровня CD32b делает DN-клетки памяти

гиперреактивными [10]. Это состояние может быть связано с активацией через CD40-рецептор (CD40-CD40L путь), который в условиях воспаления активно стимулируется Т-клетками. В результате, даже при нормальном уровне сигнала, В-лимфоциты легче выходят из-под контроля, что способствует поддержанию гуморального ответа против собственных антигенов. Как биомаркер и мишень для терапии блокаторы CD40-CD40L уже изучаются. Необходимо отметить, что редукция экспрессии CD32b на определённых клеточных субпопуляциях служит маркёром реализованной патологической активации, тогда как повышенная экспрессия CD40 представляет собой реакцию на стимул. Таким образом, данные изменения представляют собой различные проявления единого процесса иммунной гиперактивации, но не находятся в прямой причинно-следственной связи друг с другом [11].

**Выводы.** Представленные данные демонстрируют, что при ХАИТ В-лимфоциты выступают не только как источники аутоантител (анти-ТПО/ТГ), но и как регуляторы воспаления, способствуя Th1-сдвигу и цитокиновой активации тиреоцитов. Дисфункция Bregs снижает контроль над Th1/Th17-реакциями при сохранении эффекторной активности В-лимфоцитов, что ведёт к прогрессированию аутоиммунной агрессии. Не менее важным является гиперактивация субпопуляций В-клеток памяти (DN-клетки $CD27^{-}IgD^{-}$), обусловленная снижением экспрессии ингибирующего рецептора CD32b. Утрата этого «тормоза» снижает порог активации В-лимфоцитов и способствует устойчивому гуморальному ответу против собственных антигенов. При этом активация через CD40-CD40L-путь, индуцируемая Т-лимфоцитами в условиях воспаления, дополнительно усиливает этот процесс.

**Список литературы:**


1. Трошина, Е. А. Хронический аутоиммунный тиреоидит — «сигнальное заболевание» в составе мультиорганного аутоиммунного синдрома / Е. А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 69. – № 4. – С. 4–10. – DOI: https://doi.org/10.14341/probl13361.
2. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры / А. А. Лушова, Э. А. Жеремян, Е. А. Астахова [и др.] // Иммунология. – 2019. – Т. 40. – № 6. – С. 63–76. – DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16009.
3. Регуляторные В-клетки: роль в иммунном ответе на опухоль / З. Г. Кадагидзе, А. И. Черткова, А. А. Борунова, Т. Н. Заботина // Иммунология. – 2025. – Т. 46. – № 1. – С. 62–72. – DOI: https://doi.org/10.33029/1816-2134-2025-46-1-62-72.
4. Lucchesi, D. The role of viruses in autoreactive B cell activation within tertiary lymphoid structures in autoimmune diseases / D. Lucchesi, M. Bombardieri // Journal of Leukocyte Biology. – 2013. – Vol. 94, No. 6. – P. 1191–1199. – DOI: 10.1189/jlb.0413240.
5. Ramos-Leví, A. M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms / A. M. Ramos-Leví, M. Marazuela // Endocrinología y Nutrición. – 2016. – Vol. 63. – P. 421–429.
6. Wrońska, K. Role of the immune system in the course of Hashimoto's thyroiditis: current state of knowledge / K. Wrońska, M. Gałas, M. Szczuko // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, No. 13. – P. 68–83. – DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25136883.
7. Здор, В. В. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы) / В. В. Здор, Е. В. Маркелова, Б. И. Гельцер // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18. – № 3. – С. 209–220. – DOI: 10.15789/1563-0625-2016-3-209-220.
8. Казакова, М. П. Аутоиммунный тиреоидит — что нового? / М. П. Казакова, А. А. Цкаева, Е. А. Старостина, Е. А. Трошина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2023. – Т. 19. – № 4. – С. 4–12. – DOI: https://doi.org/10.14341/ket12781.
9. Functions of double-negative B cells in autoimmune diseases, infections, and cancers / M. K. Y. Chung, L. Gong, D. L. Kwong [et al.] // EMBO Molecular Medicine. – 2023. – Vol. 15. – Article EMMM202217341. – DOI: https://doi.org/10.15252/emmm.202217341.
10. Homogeneously high expression of CD32b makes it a potential target for CAR-T therapy for chronic lymphocytic leukemia / G. Wang, X. Sun, S. Zuo [et al.] // Journal of Hematology & Oncology. – 2021. – Vol. 14, No. 1. – P. 149. – DOI: 10.1186/s13045-021-01160-9.
11. Полиморфизм c( 1)t гена cd40, связь с семейными случаями аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / А. К. Пьянкова, В. Н. Максимов, О. Д. Рымар, С. В. Мустафина //

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – № 3. – С. 45–50.

**УДК: 616.89-008.46:617-089.5**

Кошечкин Н.С., Троицкая Н.И.

# СВЯЗЬ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ОСОБЕННОСТЯМИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Аннотация.** Периоперационные нейрокогнитивные расстройства остаются актуальной проблемой современной анестезиологии, особенно у пациентов пожилого возраста. Цель работы – анализ современных данных о связи когнитивной дисфункции с особенностями анестезиологического пособия в периоперационном периоде. Рассмотрены основные патофизиологические механизмы развития нейрокогнитивных нарушений и влияние глубины анестезии, методов интраоперационного мониторинга и индивидуальных особенностей пациента на риск их возникновения. Показано, что определяющее значение имеют не отдельные анестетики, а комплекс модифицируемых периоперационных факторов риска. Новизна работы заключается в обобщении современных представлений о роли персонализированного подхода в профилактике когнитивной дисфункции.

**Ключевые слова:** когнитивная дисфункция; периоперационные нейрокогнитивные расстройства; анестезиологическое пособие; нейровоспаление; глубина анестезии; персонализированная медицина.

Koshechkin N.S., Troitskaya N.I.

# THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE DYSFUNCTION AND THE CHARACTERISTICS OF ANESTHETIC MANAGEMENT IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract**

Perioperative neurocognitive disorders remain an important challenge in modern anesthesiology, particularly in older patients. The aim of this study was to analyze current evidence regarding the relationship between cognitive dysfunction and anesthetic management during the perioperative period. The review examines key pathophysiological mechanisms of neurocognitive impairment and evaluates the impact of anesthesia depth, intraoperative monitoring, and patient-specific characteristics on the risk of cognitive decline. The findings indicate that cognitive outcomes are influenced not by individual anesthetic agents alone, but by a combination of modifiable perioperative risk factors. The novelty of this review lies in summarizing current evidence on the role of personalized preventive strategies for perioperative cognitive dysfunction.

**Keywords:** cognitive dysfunction; perioperative neurocognitive disorders; anesthetic management; neuroinflammation; depth of anesthesia; personalized medicine.

## Введение

В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост числа хирургических вмешательств, выполняемых пациентам старше 65 лет. Наряду с совершенствованием хирургических технологий и методов анестезиологического обеспечения всё большее внимание уделяется качеству послеоперационного восстановления таких пациентов. Одним из наиболее значимых осложнений периоперационного периода являются когнитивные нарушения, способные приводить к снижению памяти, внимания и приводящие к снижению качества жизни.

Согласно рекомендациям The Nomenclature Consensus Working Group (2018), для когнитивных нарушений, связанных с хирургическим вмешательством и анестезией, используется термин «периоперационные нейрокогнитивные расстройства» (Perioperative Neurocognitive Disorders, PND, ПКР), который включает: послеоперационный делирий, замедленное нейрокогнитивное восстановление и послеоперационные нейрокогнитивные расстройства различной степени выраженности [5]. Несмотря на значительный прогресс в анестезиологии и хирургии, проблема ПКР сохраняет высокую клиническую значимость в связи с их распространённостью, ухудшением

качества жизни пациентов и увеличением затрат на лечение [1, 3]. Вместе с тем всё большее внимание уделяется роли анестезиологического пособия, включая выбор метода анестезии, контроль глубины седации и поддержание гемодинамики во время оперативного вмешательства [4, 6, 10]. Особую актуальность проблема приобретает у пациентов старше 65 лет и лиц с исходными когнитивными нарушениями, для которых риск развития периоперационных нейрокогнитивных расстройств наиболее высок [2, 7, 9].

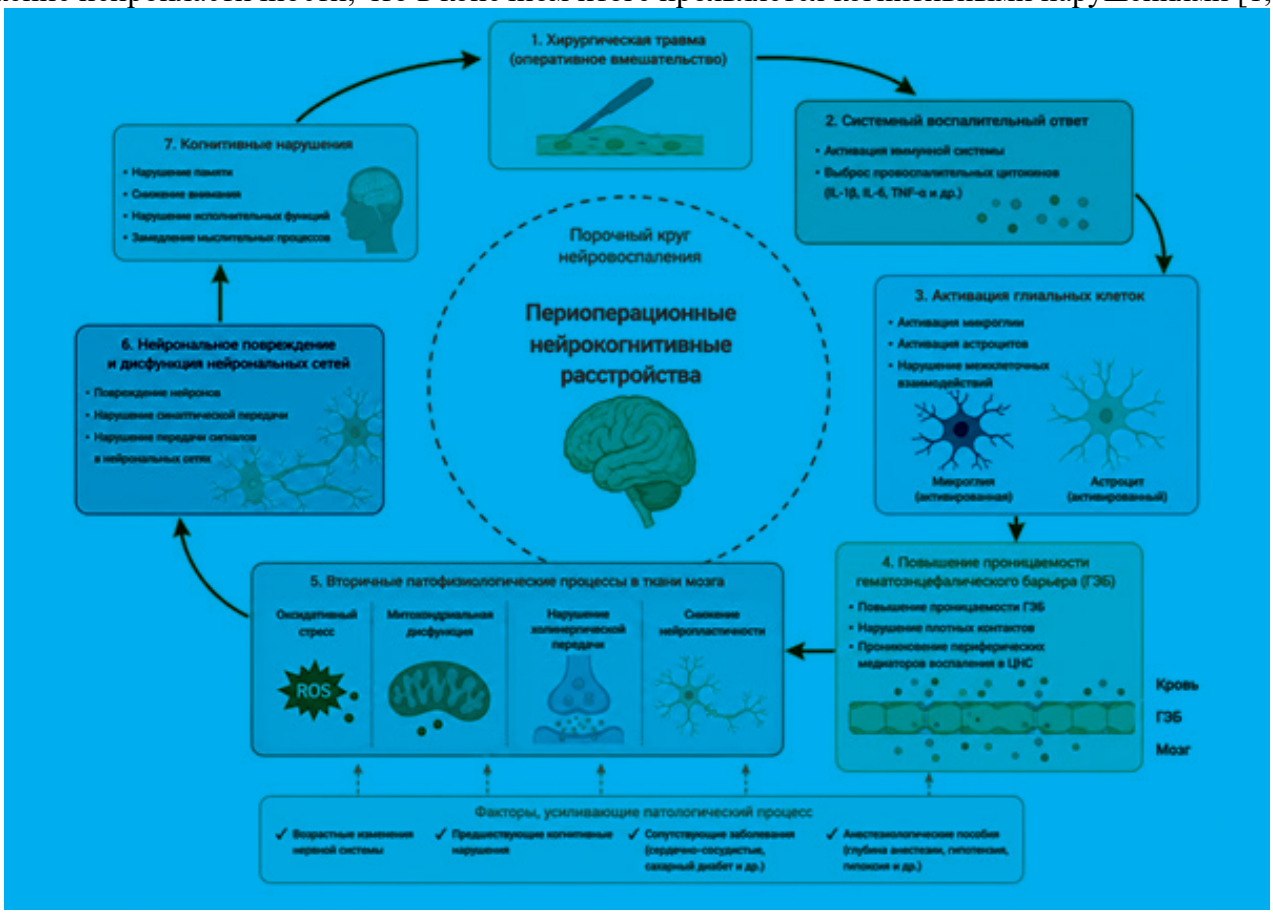
В связи с этим изучение влияния анестезиологического пособия на развитие когнитивных расстройств представляет значительный научный и практический интерес и может способствовать совершенствованию подходов к профилактике нейрокогнитивных осложнений в послеоперационном периоде.

**Цель исследования**

Провести анализ современных литературных данных о связи когнитивной дисфункции с особенностями анестезиологического пособия в периоперационном периоде, а также обобщить современные представления о патофизиологических механизмах развития периоперационных нейрокогнитивных расстройств.

**Патофизиология периоперационных когнитивных расстройств**

В настоящее время ведущая роль в развитии периоперационных нейрокогнитивных расстройств отводится нейровоспалению, развивающемуся в ответ на хирургическую травму [1, 7]. Высвобождение провоспалительных цитокинов способствует активации микроглии и астроцитов, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий и поддержанию воспалительного процесса в ткани головного мозга [1, 8, 11]. Одновременно происходит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), облегчающее проникновение периферических медиаторов воспаления в центральную нервную систему [1, 7]. Следствием этих процессов становятся развитие оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции, нарушений холинергической передачи и снижение нейропластичности, что в конечном итоге проявляется когнитивными нарушениями [1, 3].




**Влияние анестезиологического пособия на развитие ПКР**

Современные исследования свидетельствуют о том, что риск развития ПКР определяется не столько выбором конкретного анестетика, сколько совокупностью периоперационных факторов: глубина

анестезии, гемодинамические нарушения [3, 4].

Согласно исследованиям, Evered L.A. и соавт. (2016) и Miao M. и соавт. (2020) использование BIS-мониторинга и электроэнцефалографического контроля позволяет снизить вероятность чрезмерно глубокой анестезии, которая приводит к когнитивным нарушениям [4, 6]. Работа Yin Q. и соавт. (2025) так же подтверждает, что применение мониторинга глубины анестезии способствует уменьшению частоты периоперационных нейрокогнитивных расстройств у пациентов пожилого возраста [10].

Важное значение имеет поддержание адекватной церебральной перфузии и предотвращение эпизодов гипотензии и гипоксии во время операции. Кроме того, обсуждается потенциальное влияние различных анестетиков на процессы нейровоспаления и нейропротекции. Однако убедительных доказательств преимущества какого-либо отдельного метода анестезии в отношении профилактики когнитивной дисфункции на сегодняшний день неизвестно [1, 3].

**Современные подходы к профилактике периоперационных нейрокогнитивных расстройств**

Современная концепция профилактики периоперационных нейрокогнитивных расстройств основана на принципах персонализированной медицины. Наиболее перспективным направлением считается раннее выявление пациентов группы высокого риска с последующей коррекцией модифицируемых факторов [7].

Для пациентов старше 65 лет рекомендуется проведение предоперационной оценки когнитивного статуса, минимизация полипрагмазии, тщательный контроль глубины анестезии и оптимизация послеоперационного обезболивания [2, 9]. Современные подходы к поддержанию периоперационного здоровья головного мозга включают комплекс мероприятий, направленных на снижение воспалительного ответа, сохранение физиологического сна, раннюю мобилизацию и профилактику делирия [7, 9].

**Заключение**

Периоперационные нейрокогнитивные расстройства являются актуальной проблемой современной анестезиологии, особенно у пациентов старших возрастных групп. Анализ литературы свидетельствует о многофакторном характере их развития и важной роли нейровоспалительных механизмов. Наиболее перспективным направлением профилактики представляется персонализированный подход, основанный на оценке факторов риска и оптимизации периоперационного ведения пациента.

**Список литературы:**

1. Зозуля М.В., Ленькин А.И., Курапеев И.С., Лебединский К.М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения // Анестезиология и реаниматология. 2019.
2. Amirfarzan H., Schumann R., Leissner K.B. Anesthesia and Sedation in Older Adults with Pre-existing Cognitive Impairment // Drugs & Aging. 2025. Vol. 42, No. 8. P. 733–743. https://doi.org/10.1007/s40266-025-01224-2
3. Brodier E.A., Cibelli M. Postoperative Cognitive Dysfunction in Clinical Practice // BJA Education. 2021. Vol. 21, No. 2. P. 75–82. https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.10.004
4. Evered L.A., Goldstein P.A. Reducing Perioperative Neurocognitive Disorders (PND) Through Depth of Anesthesia Monitoring: A Critical Review // International Journal of General Medicine. 2021. Vol. 14. P. 153–162. https://doi.org/10.2147/IJGM.S242230
5. Evered L., Silbert B., Knopman D.S., Scott D.A., DeKosky S.T., Rasmussen L.S., Oh E.S., Crosby G., Berger M., Eckenhoff R.G., Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018 // Anesthesiology. 2018. Vol. 129, No. 5. P. 872–879. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002334
6. Miao M., Xu Y., Sun M., Chang E., Cong X., Zhang J. BIS Index Monitoring and Perioperative Neurocognitive Disorders in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis // Aging Clinical and Experimental Research. 2020. Vol. 32, No. 12. P. 2449–2458. https://doi.org/10.1007/s40520-019-01433-x

7. Paternò D.S., Via L., Putaggio A., Piccolo A., Scibilia G., Lentini M., Maniaci A., Luca F., Giudice E.C.L., Sorbello M. Perioperative Neurocognitive Disorders: A Narrative Review of Pathophysiology, Prevention, and Management Strategies // Journal of Clinical Medicine. 2026. Vol. 15, No. 3. Art. 1253. https://doi.org/10.3390/jcm15031253
8. Shi F.D., Yong V.W. Neuroinflammation Across Neurological Diseases // Science. 2025. Vol. 388, No. 6753. Art. eadx0043. https://doi.org/10.1126/science.adx0043
9. Vacas S., Canales C., Deiner S.G., Cole D.J. Perioperative Brain Health in the Older Adult: A Patient Safety Imperative // Anesthesia and Analgesia. 2022. Vol. 135, No. 2. P. 316–328. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006090
10. Yin Q., Chen D., Gu C. Effect of Intraoperative Electroencephalogram-Guided Anesthesia on Postoperative Cognitive Function in Elderly Patients: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials // BMC Anesthesiology. 2025. Vol. 25, No. 1. Art. 423. https://doi.org/10.1186/s12871-025-03297-3
11. Zhao Y., Huang Y., Cao Y., Yang J. Astrocyte-Mediated Neuroinflammation in Neurological Conditions // Biomolecules. 2024. Vol. 14, No. 10. Art. 1204. https://doi.org/10.3390/biom14101204

**УДК 616.94-089**

Красильников А.А., Михайличенко М.И., Троицкая Н.И.

## ХИРУРГИЧЕСКИЙ СЕПСИС: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В данном литературном обзоре представлен анализ современных данных об эпидемиологии, этиологии и ключевых звеньях патогенеза хирургического сепсиса, включая эндотелиальную дисфункцию и нарушения аминокислотного обмена. Особое внимание уделено сравнительной характеристике биомаркеров (прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок, лактат, цитокины) с акцентом на их диагностическую и прогностическую ценность. Рассмотрены современные подходы к антибактериальной и хирургической тактике. Новизна работы заключается в систематизации данных о патогенетическом значении дисбаланса аминокислот (аргинин, цитруллин, глутамин) при сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности, что дополняет существующие представления о метаболических нарушениях. Результаты обзора свидетельствуют, что комбинированное определение биомаркеров, особенно прокальцитонина в динамике, в сочетании с ранней хирургической санацией очага и своевременной эмпирической антибиотикотерапией, является основой для снижения летальности, которая в разных странах варьирует от 18,4% до 50%.

**Ключевые слова:** сепсис; септический шок; биомаркеры; прокальцитонин; антибактериальная терапия; хирургическое лечение; полиорганная недостаточность.

Krasilnikov A.A., Mikhailichenko M.I., Troitskaya N.I.

## SURGICAL SEPSIS: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** This literature review analyzes current data on the epidemiology, etiology, and key aspects of the pathogenesis of surgical sepsis, including endothelial dysfunction and amino acid metabolism disorders. Special attention is paid to the comparative characteristics of biomarkers (procalcitonin, presepsin, C-reactive protein, lactate, cytokines), emphasizing their diagnostic and prognostic value. Modern approaches to antibacterial and surgical tactics are discussed. The novelty of the work lies in the systematization of data on the pathogenetic significance of amino acid imbalance (arginine, citrulline, glutamine) in sepsis-induced multiple organ dysfunction, which complements existing understanding of metabolic disorders. The review results indicate that the combined determination of biomarkers, especially procalcitonin in dynamics, along with early surgical source control and timely empirical antibiotic therapy, is the cornerstone for reducing mortality, which ranges from 18.4% to 50% in different countries.

**Keywords:** sepsis; septic shock; biomarkers; procalcitonin; antibacterial therapy; surgical treatment; multiple organ failure.

**Введение**

Несмотря на достижения современной медицины, сепсис остается одной из наиболее сложных проблем здравоохранения. На протяжении последних лет отмечается увеличение показателей смертности у больных хирургического профиля с тяжелыми формами инфекционных осложнений. Ежегодно сепсис поражает огромное количество людей и является самой частой причиной смерти у пациентов в лечебных учреждениях [1]. Увеличение частоты случаев сепсиса является следствием нескольких причин: снижения чувствительности бактериальных возбудителей к антибиотикам, широкого применения инвазивных медицинских технологий (длительная катетеризация вен, ИВЛ) и обширных хирургических вмешательств, а также применения лекарственных препаратов с иммунодепрессивным действием.

**Цель**

На основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы обобщить современные представления об эпидемиологии, этиопатогенезе, клинико-лабораторной диагностике и принципах лечения хирургического сепсиса для оптимизации подходов к ведению данной категории пациентов.

**Методы исследования**

Проведен аналитический обзор научных публикаций, посвященных проблеме хирургического сепсиса, за период 2020–2025 гг. Поиск источников осуществлялся в базах данных eLibrary, PubMed и Google Scholar по ключевым словам: «хирургический сепсис», «биомаркеры сепсиса», «прокальцитонин», «антибактериальная терапия», «полиорганная недостаточность». Для анализа отобраны полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, систематические обзоры и мета-анализы. Обработка данных проводилась методом контент-анализа с последующей систематизацией полученной информации по разделам: эпидемиология, этиология, патогенез, биомаркеры, лечение.

**Эпидемиология**

Согласно результатам крупного европейского исследования SOAP, охватившего 3147 пациентов из 198 центров, сепсис развился в 37,4% случаев, а госпитальная летальность в среднем составила 24,1% [1]. При анализе результатов 12881 больного тяжелым сепсисом в 37 странах в ходе исследования PROGRESS, госпитальная летальность в среднем составила 49,6%. По данным L.J. Moore и соавт., 30-дневная летальность у пациентов с сепсисом составила 5,4%, а у пациентов с септическим шоком – 33,7%. В США тяжелый сепсис занимает одно из ведущих мест в структуре причин летальных исходов, заболеваемость составляет около 300 случаев на 10 тыс. человек, затраты на лечение – почти 17 млрд долл. в год. По данным Японской ассоциации JAAMSR, 28-дневная летальность составила 23,1%, а общая госпитальная – 29,5%. В Новой Зеландии и Австралии летальность при тяжелом сепсисе за 12 лет снизилась с 35 до 18,4%. Считается, что летальность при сепсисе в среднем составляет около 30%, а при септическом шоке доходит до 50%. В целом в мире ежегодно 20% всех смертей (около 11 млн случаев) обусловлено септическими причинами. Распространенность сепсиса – 49 млн случаев в год или 677,5 случаев на 100 тыс. населения [1].

**Этиология**

Возбудителями сепсиса могут быть почти все патогенные и условно-патогенные бактерии, грибы, простейшие и вирусы. В большинстве хирургических клиник частота грамположительного и грамотрицательного сепсиса приблизительно равна. Это произошло в результате активизации *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и *Enterococcus* spp. Увеличение числа больших хирургических вмешательств и рост количества лиц со сниженной антиинфекционной защитой увеличили долю инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S. epidermitis.* Среди стафилококков наблюдается неуклонный рост метициллинорезистентных штаммов.

**Патогенез**

В патогенезе сепсиса лежат системные поражения, связанные с неконтролируемым распространением из первичного очага провоспалительных медиаторов, с последующей активацией макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии. Это приводит к генерализации воспаления, нарушению проницаемости капилляров, запуску ДВС-синдрома и развитию полиорганной недостаточности. Более чем в 60% случаев ДВС-синдром связан

с сепсисом, вызываемым грамотрицательной флорой. Особую роль играет эндотелиальная дисфункция, приводящая к активации NO-синтазы, увеличению адгезивных свойств эндотелия, выделению белков теплового шока. Это способствует развитию гипоксии, митохондриальной дисфункции и анаэробному гликолизу [2]. Важную роль играют нарушения аминокислотного обмена. Глутамин обладает антиоксидантными и цитопротекторными эффектами; его снижение приводит к нарушению фагоцитоза. Аргинин – субстрат NO-синтазы; его недостаток ведет к нарушению микроциркуляции. Цитруллин, являясь источником аргинина, повышает выработку NO, регулируя функции эндотелия и иммунный ответ. У пациентов с сепсисом наблюдается выраженный дефицит этих аминокислот: концентрация аргинина снижена на 19,6%, цитруллина – на 57%, глутамина – на 66%. Причина – нарушение поглощения глутамина энтероцитами, снижение синтеза цитруллина и, как следствие, аргинина [3].

**Биомаркеры сепсиса**

Неотъемлемая часть лабораторной диагностики – определение биомаркеров: медиаторов воспаления, продуктов микроорганизмов и противовоспалительных медиаторов.

**Прокальцитонин (PCT)** – один из наиболее значимых биомаркеров. PCT – прогормон кальцитонина, в норме вырабатывается парафолликулярными клетками щитовидной железы и нейроэндокринными клетками, в патологии – также лейкоцитами [2]. Индукторами синтеза являются эндотоксин, цитокины и элементы разрушенных мембран. Нормальное значение PCT – до 0,046 мкг/л, уровень менее 0,5 мкг/л исключает сепсис. Уровень PCT растет в течение 2–4 часов от начала сепсиса. Значения PCT помогают в решении о назначении антибиотиков и длительности терапии. Неспособность снизить PCT более чем на 80% между 1-м и 4-м днем – предиктор 28-дневной смертности. PCT используют как диагностический и прогностический маркер, маркер тяжести и для оценки реакции на лечение. При ожоговой болезни его определение также высоко значимо.

**Пресепсин** – белок, присутствующий в CD14 – рецепторе для липополисахарид-связывающего белка. Его продукция индуцируется при фагоцитозе в ответ на бактериальную инфекцию. По специфичности и чувствительности он превосходит PCT и CRP. Выявление пресепсина позволяет рано выявить инфекцию (15-минутный тест). Однако на его уровень влияет функция почек.

**С-реактивный белок (CRP)** – белок острой фазы, вырабатывается в печени в течение 6 часов после инфицирования; период полураспада 19 часов, пик – через 36–50 часов. Комплексное исследование CRP и PCT значимо для диагностики сепсиса и шока. При печеночной недостаточности CRP теряет значимость. Его недостаток – низкая специфичность [2].

**Лактат.** Эндотелиальная дисфункция ведет к гипоксии, митохондриальной дисфункции и анаэробному гликолизу, что повышает уровень лактата. Его уровень через 6 часов у пациентов с шоком – простой прогностический инструмент. Однако современные данные показывают, что гиперлактатемия при сепсисе большей частью не связана с гипоперфузией тканей.

**Цитокины** – маркеры гипервоспалительной фазы. Прогностическую значимость имеют TNF, IL-1, IL-6, IL-8 и MCP-1. Исследование PCT, CRP, IL-1RA, IL-10 и уровня тромбоцитов полезно для диагностики и прогноза летальности.

**Маркеры эндотелиальной дисфункции** – PAI-1, ангиопоэтин-2, ESM-1, ICAM-1, тромбоспондин-1, VCL. PAI-1 может быть предиктором 28-дневной смертности [2].

**Полученные результаты**

Анализ литературных данных показал, что распространенность сепсиса в мире достигает 49 млн случаев в год, а летальность варьирует от 18,4% (Австралия) до 50% (септический шок). Основными возбудителями остаются грамположительные и грамотрицательные бактерии, при этом отмечается рост резистентных штаммов. В патогенезе ключевыми механизмами являются эндотелиальная дисфункция, ДВС-синдром и выраженные метаболические нарушения, в частности дефицит глутамина (снижение на 66%), цитруллина (57%) и аргинина (19,6%). Среди биомаркеров наиболее информативными признаны прокальцитонин (чувствительность и специфичность >80% при пороге 0,5 мкг/л) и пресепсин, превосходящий по специфичности PCT и CRP. Раннее начало антибактериальной терапии (в течение 1 часа при шоке) и радикальная хирургическая санация очага в первые 12 часов достоверно снижают летальность. Комбинация нескольких биомаркеров (PCT, CRP, IL-6) повышает диагностическую точность до 90%.

**Выводы**

1. Сепсис остается полиэтиологическим и патогенетически сложным синдромом, ассоциированным с высокой летальностью (до 30–50%), что требует мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов.
2. Нарушения аминокислотного обмена (дефицит глутамина, цитруллина, аргинина) являются важным, но недостаточно изученным звеном патогенеза, открывающим перспективы для метаболической коррекции.
3. Определение прокальцитонина, пресепсина и лактата является обязательным для ранней диагностики, стратификации тяжести и мониторинга эффективности лечения; комбинированное использование маркеров повышает прогностическую ценность.
4. Ключевыми факторами успеха остаются ранняя (в первые 12 ч) хирургическая санация очага и своевременное (в течение 1–3 ч) назначение адекватной эмпирической антибиотикотерапии с последующей декэскалацией.
5. Дальнейшее снижение летальности возможно лишь при внедрении комплексных протоколов, включающих организационные, диагностические и лечебные компоненты.

**Заключение**

Сепсис – полиэтиологическое заболевание, ответная реакция организма на воздействие инфекционного агента, вызывающая синдром системной реакции на воспаление. Поиск эффективных методов снижения смертности и инвалидизации – чрезвычайно важная задача. Для улучшения исходов необходим комплексный подход, учитывающий человеческие, медико-технологические и материальные ресурсы. Своевременная диагностика с определением биомаркеров (прежде всего PCT), адекватное хирургическое лечение и комплексная интенсивная терапия дают определенные успехи. Использование комбинаций маркеров расширяет диагностические возможности. Снижение летальности будет критерием эффективности реализуемых мер [1, 2, 3, 4, 5].

**Список литературы:**

1. Сыдыгалиев К.С., Тойгонбаев А.Т., Ибраимов Б.А. и др. Хирургический сепсис. Современное состояние проблемы, клиническая диагностика и лечение // Вестник хирургии. – 2023. – Т. 182, № 4. – С. 1-4.
2. Золотов А.Н., Корпачева О.В., Пальянов С.В., Орлов Ю.П. Биомаркеры сепсиса: патофизиология и диагностические возможности // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 1 (47). – С. 59-66.
3. Кузьмич А.А., Сак Е.Ю. Нарушения аминокислотного обмена у пациентов с сепсисом и их роль в патогенезе сепсис-индуцированной полиорганной дисфункции // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 78-79.
4. Ахмедов Р.Ф., Карабаев Х.К., Тагаев К.Р. и др. Наш опыт лечения ожогового сепсиса // Медицинский журнал Узбекистана. – 2023. – № 5. – С. 1-2.
5. Moore L.J., Jones S.L., Kreiner L.A., et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis // J. Trauma. – 2020. – Vol. 88, No. 3. – P. 345-351.

**УДК: 616-092.19**

Куликов Г.С., Коровин А.Е., Чурилов Л.П.

## ОЦЕНКА РИСКОВ ПРЕДНОЗОЛОГИЧЕСКИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ОПЕРАТОРОВ ЛЕТАТЕЛЬНЫХ АППАРАТОВ

***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия***

**Резюме.** Изучение саногенеза и определение донозологических рисков развития нейродегенеративных процессов необходимо для трансформации подходов к сохранению здоровья и трудоспособности операторов летательных аппаратов. Исследования позволят перейти от констатации предпатологии к управлению рисками развития нейродегенеративных процессов, обеспечивая раннее выявление нарушений и расстройств адаптации. Персонализация профилактики

в соответствии с авторскими формулами оценки индексов кумулятивного космического воздействия и летной нагрузки приведет к увеличению периодов безопасной профессиональной деятельности в условиях экстремальных факторов.

**Ключевые слова:** индекс летной нагрузки, летчики, индекс кумулятивного космического воздействия, космонавты, нейродегенеративные процессы, саногенез.

G.S. Kulikov., A.E. Korovin, L.P. Churilov.

## ASSESSMENT OF RISKS OF PRE-NOSOLOGICAL NEURODEGENERATIVE PROCESSES IN AIRCRAFT OPERATORS.

*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

**Abstract.** Studying sanogenesis and identifying preclinical risks for the development of neurodegenerative processes is essential for transforming approaches to maintaining the health and performance of aircraft operators. This research will enable a shift from identifying pre-existing conditions to managing the risks of developing neurodegenerative processes, ensuring the early detection of disorders and adaptation disorders. Personalized prevention in accordance with proprietary formulas for assessing cumulative space exposure indices and flight loads will lead to increased periods of safe professional activity in extreme conditions.

**Keywords:** flight load index, pilots, cumulative space impact index, cosmonauts, neurodegenerative processes, sanogenesis.

**Введение.** Профессиональная деятельность летчиков и космонавтов сопряжена с комплексом экстремальных факторов, способных индуцировать саногенетические ответы в нервной системе [1]. Для профессий с высокой когнитивной и психомоторной надежностью критически важна превентивная идентификация рисков на стадии донозологических изменений при адаптационном перенапряжении нервной системы. В условиях сочетания особых патогенных факторов летного труда и длительного клинического дебюта нейродегенеративных процессов (НДП) необходимы современные алгоритмы их ранней диагностики и разработка стандартизированного саногенетически обоснованного подхода к сохранению профессионального долголетия операторов летательных аппаратов [2]. Недостаточная методологическая осведомленность специалистов авиационной и космической медицины в оценке рисков развития НДП у летчиков и космонавтов ведет к преждевременной утрате трудоспособности операторов летательных аппаратов, снижению их профессиональной пригодности, а также угрозе авиационных происшествий на 67–91 % зависящих от человеческого фактора [3].

**Цель исследования.** Разработать персонализированные индексы нагрузки летного труда у операторов летательных аппаратов для оценки рисков донозологических нейродегенеративных процесов.

**Материалы и методы.** Исследовали операторов леательных аппаратов (n=22): 15 пилотов гражданской авиации (група L) со средним летным стажем более 10 лет и 7 ветеранов космических полетов (группа S) сопоставимых по возрасту и массе тела. Выполнили комплексное обследование, включая стабилометрию, кожно-гальваническое и температурное тестирования нервной регуляции, оценку иммуноэндокринных параметров, аутоиммунитета к онконейрональным антигенам, экспрессии протективных белков буккального эпителия и психофизиологические тесты.

**Результаты.** Разработаны индексы кумулятивного космического воздействия (ИККВ) [4] и летной нагрузки (ИЛН) [5] у космонавтов и пилотов соответственно. Получены патенты на изобретения, способные дать количественную оценку рисков развития нейродегенеративных процессов:

$$ИККВ = \left(\sum_{i=1}^{i=B} Ai + 10 * \sum_{j=1}^{j=N} Sj\right) * (B + CN)$$

A – продолжительность одного космического полета космонавта(сут).

S – продолжительность одного выхода космонавта в открытый космос(час), учитываемая с весовым множителем 10 сут/ч,

B – количество полетов в космос,

N – количество выходов в открытый космос,

CN – количество выходов в открытый космос с учетом адаптационного коэффициента k= -0,1, CN = N*(2+(N-1)*k)/2 для N≤10 и CN = C9 + 0,1*(N-9) для N>10

$$ИЛН= T×1(100\%+N)×((Tk×1,2+Tp)÷T)$$

T – общий стаж в летной профессии (в часах)

Tp – стаж в должности второго пилота (в часах)

Tk – стаж в должности капитана (в часах)

N – процент ночных полетов

Шкала оценки риска: при ИЛН < 8000 – низкий риск, 8000–11000 – умеренный, > 11000 – высокий риск НДП.

Для статистической обработки данных использовали пакет SPSS v.23 (IBM Corp., США). В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [IQR]), минимального и максимального значений (Min-Max). Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Попарные сравнения для независимых выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни, за уровень статистической значимости для данных критериев принимали p<0,05.

Таблица 1.

Результаты биохимического анализа крови космонавтов.

| Исследуемые показатели | Референсные значения | Концентрация в сыворотке | |
|---|---|---|---|
| | | Me [IQR] | Min-Max |
| CRP, мг/мл | <5 мг/л | 1,8 [1,4 – 4,8] | 0,9 – 10 |
| PRL, мМе/л | 60-560 мМЕ/л | 251,2 [210,9 – 409,4] | 206,3 – 474,4 |
| IL-6, пг/мл | <7 пг/мл | 0,3712 [0,00 – 0,9121] | 0,00 – 1,373 |
| IL-8, пг/мл | <62 пг/мл | 3,199 [1,945 – 4,051] | 1,913 – 7,016 |
| TNF-α, пг/мл | <6 пг/мл | 7,902 [3,956 – 11,08] | 2,338 – 15,66 |

Таблица 2.

Результаты корреляционного анализа по методу Спирмена.

| | Количество часов в открытом космосе | Кол-во суток в космосе | Возраст, лет |
|---|---|---|---|
| CRP, мг/мл | -0,721 (p = 0,068) | 0,036 (p = 0,939) | -0,071 (p = 0,879) |
| PRL, мМе/л | -0,126 (p = 0,788) | 0,429 (p = 0,337) | 0 (p = 1) |
| IL-6, пг/мл | -0,291 (p = 0,527) | -0,144 (p = 0,758) | 0,396 (p = 0,379) |
| IL-8, пг/мл | -0,144 (p = 0,758) | -0,143 (p = 0,760) | 0,821 (p = 0,023) |
| TNF-α, пг/мл | 0,991 (p < 0,001) | 0,464 (p = 0,294) | -0,5 (p = 0,253) |

Примечание: для оценки силы связи в теории корреляции применяется шкала Чеддока: слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1.

Исследования уровней биохимических показателей космонавтов выявили отсутствие корреляционных связей между общим количеством суток в космосе либо количеством часов в открытом космосе – и большинством сравниваемых иммуноэндокринных показателей. Однако было установлено следующее:

– между количеством часов в открытом космосе и сывороточным уровнем TNF-α была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь весьма высокой тесноты по шкале Чеддока (ρ=0,991; p < 0,001).
– между возрастом космонавтов и концентрацией IL-8 была установлена статистически значимая прямая корреляционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока (ρ=0,821; p = 0,023).

Таблица 3.

Результаты биохимического анализа крови летчиков гражданской авиации.

| Исследуемые показатели | Референсные значения | Концентрация в сыворотке | |
|---|---|---|---|
| | | Me [IQR] | Min-Max |
| CRP, мг/мл | <5 мг/л | 2,1 [1,8 – 3,1] | 0,7 – 9,47 |
| PRL, мМе/л | 60-560 мМЕ/л | 242,95 [178,5 – 444,8] | 131,7 – 823,2 |
| IL-6, пг/мл | <7 пг/мл | 0,066 [0,00 – 0,843] | 0,00 – 5,82 |
| IL-8, пг/мл | <62 пг/мл | 2,790 [1,704 – 3,842] | 0,707 – 5,74 |
| TNF-α, пг/мл | <6 пг/мл | 4,213 [2,384 – 6,608] | 0,880 – 8,33 |

Таблица 4.

Результаты корреляционного анализа по методу Спирмена.

| | Летный стаж, лет | Общий налет, ч. | Возраст, лет |
|---|---|---|---|
| CRP, мг/мл | 0,006 (p = 0,987) | -0,061 (p = 0,868) | -0,068 (p = 0,852) |
| PRL, мМе/л | -0,188 (p = 0,602) | -0,236 (p = 0,511) | -0,203 (p = 0,574) |
| IL-6, пг/мл | -0,078 (p = 0,831) | -0,123 (p = 0,735) | -0,079 (p = 0,829) |
| IL-8, пг/мл | -0,261 (p = 0,466) | -0,248 (p = 0,489) | -0,166 (p = 0,646) |
| TNF-α, пг/мл | -0,079 (p = 0,828) | -0,042 (p = 0,907) | -0,154 (p = 0,671) |

Примечание: для оценки силы связи в теории корреляции применяется шкала Чеддока: слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1.

ИЛН демонстрирует высокую положительную корреляцию с функциональными неврологическими тестами. В частности, выявлена тесная связь, согласно статистическим показателям Чеддока ($\rho = 0,84$, $p < 0,05$), ИЛН с параметром фронтальной нестабильности по оси Y в стабилометрии. Также установлена высокая положительная связь ИЛН с уровнем провоспалительного цитокина TNF-α ($\rho = 0,86$, $p < 0,001$), что свидетельствует о прямой положительной корреляционной связи высокой степени, согласно шкале Чеддока, развития иммуновоспалительных механизмов в ответ на летную нагрузку.

Таблица 5.

Результаты сравнительного анализа группы космонавтов и летчиков гражданской авиации по критерию Манна-Уитни.

| Исследуемые показатели | Сум. ранг | Сум. ранг | U | Z | p-уров. | Z | p-уров. | N набл. | N набл. | 2-х стор |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CRP, мг/мл | 92 | 61 | 33 | 0,195 | 0,845 | 0,196 | 0,845 | 10 | 7 | 0,887 |
| PRL, мМе/л | 85 | 68 | 30 | -0,488 | 0,626 | -0,488 | 0,626 | 10 | 7 | 0,669 |
| IL-6, пг/мл | 85 | 68 | 30 | -0,488 | 0,626 | -0,506 | 0,613 | 10 | 7 | 0,669 |
| IL-8, пг/мл | 84 | 69 | 29 | -0,586 | 0,558 | -0,586 | 0,558 | 10 | 7 | 0,601 |
| TNF-α, пг/мл | 75 | 78 | 20 | -1,464 | 0,143 | -1,464 | 0,143 | 10 | 7 | 0,161 |

Согласно проведенному исследованию статистически значимых различий между показателями биохимического анализа крови группы космонавтов и группы летчиков гражданской авиации не выявлено ($p > 0,05$).

У пилотов и космонавтов снижена экспрессия протективных белков, что свидетельствует о возможном истощении защитных адаптационных резервов нервных клеток и предикторами нейродегенеративных процессов. Преднозологические различия в группах испытуемых наблюдали в лабораторных, инструментальных и психофизиологических исследованиях. Отклонения коррелировали со степенью риска развития НДП в соответствии с увеличением значений показателей ИЛН и ИККВ. На основе запатентованных формул выявили числовой переход от саногенетических адаптационных механизмов к патофизиологическим реакциям гиперкомпенсации.

**Вывод.** Оценка рисков преднозологических нейродегенеративных процессов у операторов летательных аппаратов возможна с помощью авторских индексов летной нагрузки и кумулятивного космического воздействия [6]. Высокие значения ИЛН и ИККВ проявляются доклиническими

явлениями дизадаптации нервной системы. Происходит переход от саногенеза в патогенез, однако это обратимо, при условии своевременной диагностики, с использованием углубленных методов обследования, и реабилитационных мероприятий. Выявление даже единичных отклонений в инструментальных или лабораторных показателях является показанием для динамического контроля (минимум 1 раз в год) с целью оценки стабильности или прогрессирования выявленных нарушений. Включение углубленной консультация невролога, специализирующегося на донозологических состояниях и профессиональной патологии в профосмотр. Назначение специалистам летных профессий превентивных нейропротекторных мероприятий в рамках санаторно-курортного лечения не реже чем 2 раза в год. Используя в комплексе все доступные методы диагностики и реабилитации становится возможным продлить профессиональное долголетия и избежать ранних дебютов нейродегенеративных процессов даже у лиц профессионально предрасположенных к этому [7].

**Список литературы:**


1. Декалин АА. Профессиональные и профессионально обусловленные заболевания летного состава гражданской авиации. Синергия Наук. 2019;31:1461-1476.
2. Коровин, А.Е., Благинин, А.А., Гришин, А.П.; Клевцова, Е.В., Куликов, Г. С., Леонтьева Д.О.,Нуриева, Э. Ф., Садырина, Т.Л., Соболевская, П.А.,Товпеко Д. В., Чурилов, Л. П. Факторы риска сердечно-сосудистой и нейродегенеративной патологии у летчиков и космонавтов. А.Л. Чижевский. Вклад в науку и культуру: Материалы IV Международной научно-практической конференции, посвященной сохранению научного наследия и развитию идей А.Л. Чижевского. Том 4 Калуга: 2024. стр. 84-86.
3. Огородников Г.Г., Боченков А.А. Особенности адаптации летного состава в условиях Крайнего Севера. – СПб, ВМедА, 2012. - 168 с.
4. Пат. 2805942 Российская Федерация, МПК A61B. Способ оценки риска преднозологическихнейродегенеративных процессов космонавтов/ Чурилов Л.П., Коровин А.Е., Товпеко Д.В., Благинин А.А., Соболевская П.А., Федоткина Т.В., Нуриева Э.Ф.- №2022134757; заяв. 28.12.2022; опуб. 24.10.2023.
5. Пат. 2832613 Российская Федерация, МПК A61B. Способ оценки риска преднозологических нейродегенеративных процессов у летчиков / Чурилов Л.П., Коровин А.Е., Благинин А.А., Куликов Г.С., Федоткина Т.В., Гаврилова Н.Ю.- №2022134758; заяв. 28.12.2022; опуб. 26.12.2024.
6. Щетинина А.А., Нуриева Э.Ф., Коровин А.Е., Сааркоппель Л.М., Пеганов К.П., Чурилов Л.П. Оценка скрининговым методом риска развития патологии переферической нервной системы у ветеранов космических полетов. Клиническаяпатофизиолия 2023 №1 С. 71-75.
7. Чурилов Л. П., Коровин А. Е., Благинин А. А., Соболевская П. А., Федоткина Т. В., Товпеко Д. В., Куликов Г. С. Методики оценки рисков развития нейродегенеративных процессов у летчиков и космонавтов: методические рекомендации для врачей — специалистов в области аэрокосмической медицины // Клиническая патофизиология. 2024. Т. 30, № 3 - 118 с.


**УДК 616.21-002-006.5**

Маниковская Т.М.

## РОЛЬ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** Хронический полипозный риносинусит характеризуется нарушением локального иммунного гомеостаза и формированием устойчивого воспалительного фона. В обзоре рассмотрена роль эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов, локального В-клеточного ответа и тканевой иммунологической памяти. Их дисрегуляция способствует персистированию воспаления, эндотипической неоднородности и рецидивированию заболевания.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит; адаптивный иммунитет; Т-лимфоциты; В-лимфоциты; иммунологическая память.

Manikovskaya T.M.

# THE ROLE OF ADAPTIVE IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by disruption of local immune homeostasis and formation of a persistent inflammatory background. This review addresses effector and regulatory T cells, local B-cell responses and tissue immune memory. Their dysregulation contributes to persistence of inflammation, endotypic heterogeneity and disease recurrence.

**Key words:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps; adaptive immunity; T lymphocytes; B lymphocytes; immune memory.

**Введение**

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС; chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP) – хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, отличающееся длительным течением и высокой частотой рецидивирования. Современная концепция ХПРС основана на эндотипировании воспаления и признает значительную гетерогенность заболевания: наряду с доминирующим во многих популяциях воспалением 2-го типа могут выявляться реакции 1-го и 3-го типов и их сочетания [1, 5, 8].

С патофизиологической точки зрения принципиальное значение имеет не только интенсивность воспаления, но и неспособность локальной иммунной системы восстановить исходный гомеостаз после повреждения слизистой оболочки. При ХПРС изменяется соотношение эффекторных и регуляторных Т-клеточных реакций, усиливается локальная активация В-лимфоцитов и формируются тканерезидентные популяции клеток памяти. Совокупность этих изменений создает предпосылки для самоподдерживающегося воспалительного процесса даже при отсутствии постоянной системной иммунной активации [2, 9, 10, 13].

**Цель работы** – обобщить современные данные о роли адаптивного иммунитета в нарушении локального иммунного гомеостаза, хронизации воспаления и рецидивировании ХПРС.

**Методы исследования.** Проведен аналитический обзор публикаций результатов научных исследований 2020-2025 гг., дополнительно включены более ранние работы, принципиально важные для понимания локального иммунного ответа.

**Полученные результаты.** Ключевым проявлением дисрегуляции адаптивного иммунитета при ХПРС является изменение дифференцировки CD4+ Т-лимфоцитов. При воспалении 2-го типа преобладают Th2-зависимые реакции с продукцией IL-4, IL-5 и IL-13. IL-4 и IL-13 поддерживают Th2-поляризацию и переключение классов иммуноглобулинов в В-клетках, IL-5 способствует рекрутированию и выживанию эозинофилов. При этом у части пациентов выявляется Th17-ответ с продукцией IL-17, а Th2- и Th17-механизмы могут сосуществовать, что отражает эндотипическую неоднородность заболевания [2, 8].

Не менее важным является ослабление регуляторного звена. В полипозной ткани показано снижение количества CD4+CD25+FoxP3+ Treg и уменьшение экспрессии IL-10 и TGF-β; аналогичных выраженных изменений в периферической крови у тех же пациентов не обнаружено [2]. Следовательно, иммунная дисрегуляция при ХПРС во многом имеет локальный характер. Дополнительным механизмом может быть IL-21-зависимое повреждение Treg: при эозинофильном варианте хронического риносинусита IL-21 индуцировал пироптоз Treg через ось Akt-mTOR-NLRP3-caspase-1, уменьшая их противовоспалительный потенциал [3]. Формируется положительная обратная связь: воспалительное микроокружение ослабляет регуляторный контроль, а его снижение способствует дальнейшей активации эффекторных клеток.

Следующее звено хронизации связано с локальным В-клеточным ответом. В полипозной ткани обнаружены лимфоидные агрегаты и эктопические лимфоидные структуры с признаками герминативных центров. Их наличие ассоциировано с увеличением числа фолликулярных Т-хелперов, экспрессией молекул, необходимых для продукции иммуноглобулинов, и повышенным локальным синтезом IgE при эозинофильном варианте, а также IgG и IgA при разных вариантах ХПРС [12]. Это показывает, что слизистая оболочка полипа способна становиться самостоятельным

участком организации гуморального адаптивного ответа.

Особое значение имеет локальный IgE. Его концентрация в полипозной ткани может быть повышена независимо от уровня IgE в сыворотке и наличия системной атопии; локальный IgE нередко имеет поликлональный характер и сохраняет функциональную активность [11]. В клетках В-линии при ХПРС выявлена повышенная экспрессия MZB1, преимущественно в зрелых В- и плазматических клетках, причем уровень MZB1 связан с локальной продукцией IgE [6]. В 2025 г. дополнительно показано усиление стресса эндоплазматического ретикулума в В- и плазматических клетках при тяжелом ХПРС 2-го типа и его связь с экспрессией IGHE и другими маркерами воспаления 2-го типа [7]. Эти данные свидетельствуют, что В-клеточное звено является активным компонентом патогенеза, а не только вторичным следствием эозинофильного воспаления.

Одним из стимулов реактивации гуморального ответа может служить Staphylococcus aureus. В культуре ткани полипа его лизат индуцировал IgE-ответ преимущественно за счет IgE-негативных В-клеток памяти; выраженность ответа ассоциировалась с локальным уровнем IgE, бронхиальной астмой и послеоперационным рецидивированием ХПРС [4]. Этот механизм связывает повторную антигенную стимуляцию с уже сформированной В-клеточной памятью и предоставляет возможное объяснение длительного поддержания воспаления.

Наиболее убедительно способность слизистой оболочки сохранять патологическую иммунную реактивность подтверждает феномен тканевой иммунологической памяти. В 2025 г. в полипах пациентов с эозинофильным ХПРС выявлено накопление CD69+CD103- CD4+ тканерезидентных Т-клеток памяти (TRM), практически отсутствовавших в периферической крови. Эти клетки экспрессировали CRTH2 и GATA3, активно продуцировали IL-4 и IL-5, а их доля ассоциировалась с более высоким баллом Lund-Mackay и снижением обоняния [9]. Одновременно в полипозной ткани показано значительное обогащение резидентными В-клетками памяти по сравнению с нормальной слизистой оболочкой [10].

Мультиомное одноклеточное исследование тяжелого неконтролируемого ХПРС подтвердило расширение популяций CD4+ эффекторных и тканерезидентных Т-клеток памяти, CD8+ эффекторных клеток памяти и различных субпопуляций В-клеток, а также смещение репертуаров Т- и В-клеточных рецепторов [13]. В совокупности эти данные позволяют представить хронизацию ХПРС как последовательность взаимосвязанных нарушений: активация эффекторных Т-клеток -> недостаточность локального регуляторного контроля -> усиление Т-В-клеточного взаимодействия и местной продукции иммуноглобулинов -> формирование тканерезидентной иммунологической памяти. Такой локальный иммунный контур способен быстро реактивироваться при повторной стимуляции и, вероятно, участвует в поддержании воспаления и склонности заболевания к рецидивированию.

**Выводы**

1. Адаптивный иммунитет является одним из ключевых звеньев нарушения локального иммунного гомеостаза при ХПРС и участвует в переходе воспаления от защитной реакции к хроническому самоподдерживающемуся процессу.
2. Патогенетическое значение имеет не изолированная активация Th2-клеток, а дисбаланс эффекторных и регуляторных Т-клеточных реакций, который определяет гетерогенность воспалительных эндотипов.
3. Локальная активация В-лимфоцитов, образование эктопических лимфоидных структур и продукция функционально активного IgE формируют самостоятельный гуморальный компонент воспаления, который может не отражаться системными показателями атопии.
4. Накопление тканерезидентных Т- и В-клеток памяти создает клеточную основу для длительного сохранения локальной иммунной реактивности и может способствовать рецидивированию ХПРС.
5. Совокупность данных позволяет рассматривать полипозную ткань как локально организованную патологическую иммунную нишу; оценка ее клеточного состава и функционального состояния перспективна для уточнения эндотипа и персонализации терапии.

**Список литературы:**

1. Bachert C., Marple B., Schlosser R.J. [et al.]. Adult chronic rhinosinusitis // Nat. Rev. Dis. Primers. - 2020. - Vol. 6, No. 1. - Article 86. - DOI: 10.1038/s41572-020-00218-1.

2. Chang L., Wang Z., Li S. [et al.]. Type 2 inflammation suppression by T-regulatory cells attenuates the eosinophil recruitment in mucosa of chronic sinusitis // Clin. Sci. (Lond.). - 2020. - Vol. 134, No. 2. - P. 123-138. - DOI: 10.1042/CS20190388.
3. Chang L., Wu H., Huang W. [et al.]. IL-21 induces pyroptosis of Treg cells via Akt-mTOR-NLRP3-caspase 1 axis in eosinophilic chronic rhinosinusitis // J. Allergy Clin. Immunol. - 2023. - Vol. 152, No. 3. - P. 641-655.e14. - DOI: 10.1016/j.jaci.2023.04.013.
4. Du K., Zhao Y., Zhang X. [et al.]. Staphylococcus aureus lysate induces an IgE response via memory B cells in nasal polyps // J. Allergy Clin. Immunol. - 2024. - Vol. 153, No. 3. - P. 718-731.e11. - DOI: 10.1016/j.jaci.2023.10.033.
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. [et al.]. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. - 2020. - Vol. 58, Suppl. S29. - P. 1-464. - DOI: 10.4193/Rhin20.600.
6. Huang Y., Xu Z., Holtappels G. [et al.]. MZB1-expressing cells are essential for local immunoglobulin production in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2024. - Vol. 132, No. 2. - P. 198-207.e14. - DOI: 10.1016/j.anai.2023.10.008.
7. Huang Y., Xu Z., Yan Y. [et al.]. Excessive endoplasmic reticulum stress in B cells associates with the local immunoglobulin production in severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps // Clin. Exp. Allergy. - 2025. - Vol. 55, No. 12. - P. 1194-1207. - DOI: 10.1111/cea.70107.
8. Kato A., Schleimer R.P., Bleier B.S. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis // J. Allergy Clin. Immunol. - 2022. - Vol. 149, No. 5. - P. 1491-1503. - DOI: 10.1016/j.jaci.2022.02.016.
9. Rha M.S., Kim G., Lee S. Phenotypic analysis of nasal CD69+ CD4+ tissue-resident memory T cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps // J. Rhinol. - 2025. - Vol. 32, No. 2. - P. 91-98. - DOI: 10.18787/jr.2025.00025.
10. Sato Y., Inoue N., Osada E. [et al.]. Resident memory B cells are enriched in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // J. Allergy Clin. Immunol. Glob. - 2025. - Vol. 4, No. 1. - Article 100349. - DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100349.
11. Shen Y., Zhang N., Yang Y. [et al.]. Local immunoglobulin E in nasal polyps: role and modulation // Front. Immunol. - 2022. - Vol. 13. - Article 961503. - DOI: 10.3389/fimmu.2022.961503.
12. Song J., Wang H., Zhang Y.N. [et al.]. Ectopic lymphoid tissues support local immunoglobulin production in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps // J. Allergy Clin. Immunol. - 2018. - Vol. 141, No. 3. - P. 927-937. - DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.014.
13. Xu Z., Huang Y., Meese T. [et al.]. The multi-omics single-cell landscape of sinus mucosa in uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps // Clin. Immunol. - 2023. - Vol. 256. - Article 109791. - DOI: 10.1016/j.clim.2023.109791.

**УДК 616.155.2-07-053.31:575.113**

Марковский А.В.

## РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ITGB3:1565T>C В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ HPA-1a ПРИ ФЕТАЛЬНОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Фетальная и неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (ФНАИТ) представляет собой жизнеугрожающее состояние, обусловленное трансплацентарным переносом материнских аллоантител против тромбоцитарных антигенов плода, унаследованных от отца. Наиболее частой причиной заболевания является аллоиммунизация против антигена HPA-1a, детерминированного полиморфизмом c.1565T>C в гене *ITGB3*, кодирующем β3-субъединицу GPIIIa. Систематизированы современные данные о структуре гена *ITGB3*, клинически значимых полиморфизмах системы HPA-1, роли HLA-DRB3*01:01 как предиктора аллоиммунизации, а также о диагностических и прогностических подходах. Особое внимание уделено количественному определению анти-HPA-1a антител как инструменту стратификации риска внутричерепных кровоизлияний.

**Ключевые слова:** неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, FNAIT, HPA-1a, *ITGB3*, HLA-DRB3*01:01, внутричерепное кровоизлияние.

Markovsky A.V.

# THE ROLE OF THE ITGB3:1565T>C POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF ALLOIMMUNIZATION AGAINST HPA-1a IN FETAL AND NEONATAL THROMBOCYTOPENIA

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) is a life-threatening condition caused by transplacental transfer of maternal alloantibodies against fetal platelet antigens inherited from the father. The most common cause of the disease is alloimmunization against HPA-1a antigen, determined by the c.1565T>C polymorphism in the *ITGB3* gene encoding the β3 subunit of GPIIIa. This review systematizes current data on the structure of the *ITGB3* gene, clinically significant polymorphisms of the HPA-1 system, the role of HLA-DRB3*01:01 as a predictor of alloimmunization, as well as diagnostic and prognostic approaches. Special attention is paid to quantitative determination of anti-HPA-1a antibodies as a tool for risk stratification of intracranial hemorrhage.

**Key words:** neonatal alloimmune thrombocytopenia, FNAIT, HPA-1a, *ITGB3*, HLA-DRB3*01:01, intracranial hemorrhage.

**Введение.** Аллоиммунизация против HPA-1a является наиболее частой причиной ФНАИТ в европеоидной популяции, составляя 70-80% всех случаев [3, 12]. Клиническая значимость данной аллоантигенной системы обусловлена высокой иммуногенностью HPA-1a и способностью анти-HPA-1a антител вызывать тяжёлую тромбоцитопению и внутричерепные кровоизлияния у плода и новорожденного [9, 13]. Молекулярной основой формирования HPA-1a/HPA-1b полиморфизма служит однонуклеотидная замена *ITGB3*:1565T>C (C>T по старой нумерации), приводящая к аминокислотной замене Leu33Pro в PSI-домене β3-субъединицы интегрина [1].

Ген *ITGB3*, локализованный на хромосоме 17, кодирует β3-субъединицу интегрина (гликопротеин IIIa), которая образует гетеродимерный комплекс либо с αIIb-субъединицей (αIIbβ3, рецептор фибриногена, экспрессированный на тромбоцитах), либо с αv-субъединицей (αvβ3, рецептор витронектина, экспрессированный на эндотелиальных клетках) [3]. Полиморфизм *ITGB3*:1565T>C изменяет аминокислотную последовательность в положении 33 зрелого белка: лейцин (HPA-1a) заменяется на пролин (HPA-1b) [2]. Данное замещение локализовано в PSI (plexin-semaphorin-integrin) домене, который участвует в регуляции конформационных переходов интегрина и его лиганд-связывающей активности [7].

Учитывая, что β3-субъединица интегрина экспрессируется не только на тромбоцитах, но и на эндотелиальных клетках, полиморфизм *ITGB3*:1565T>C может влиять на функцию обоих типов клеток. В исследованиях Santoso и соавт. показано, что анти-αvβ3 антитела, являющиеся подтипом анти-HPA-1a, ингибируют адгезию клеток к витронектину и вызывают эндотелиальный апоптоз (анойкис), что служит дополнительным патогенетическим механизмом геморрагических осложнений при ФНАИТ [8, 11]. Yougbaré и соавт. продемонстрировали, что материнские анти-β3 интегриновые антитела нарушают ангиогенез и вызывают внутричерепные кровоизлияния [14].

Частота HPA-1b аллеля, определяющего отсутствие антигена HPA-1a на тромбоцитах матери и, следовательно, риск аллоиммунизации, значительно варьирует в зависимости от этнической принадлежности. В европеоидной популяции частота генотипа HPA-1b/b составляет 1-2%, а частота аллеля HPA-1b - 0,11-0,17. В российской популяции частота HPA-1b аллеля составляет 27%, что соответствует общеевропейским показателям [1].

В египетской популяции частота HPA-1b аллеля составляет 0,233, что выше, чем в большинстве европейских популяций. Частота гомозиготного генотипа HPA-1b/b в Египте достигает 5,83%, что примерно в три раза выше, чем в европейских популяциях. При этом частота HPA-1b аллеля снижается при движении на восток: в Корее она составляет 0,012, в Японии - 0,002, а в популяции индейцев Амазонии этот аллель полностью отсутствует [3]. Приведённые данные демонстрируют выраженную популяционно-специфичную структуру полиморфизма ITGB3: 1565T>C.

Развитие аллоиммунизации против HPA-1a является HLA-зависимым процессом, что подтверждается тесной ассоциацией между носительством аллеля HLA-DRB3*01:01 и продукцией анти-HPA-1a антител [5]. В исследовании Wienzek-Lischka и соавт. 98% (99 из 101) HPA-1a-иммунизированных матерей являлись носителями как минимум одной копии HLA-DRB3*01:01, при

этом отношение шансов составило 92,3 (95% ДИ: 26,9-317,1; p = 1,34 × $10^{-12}$) [12]. Данные подтверждают, что аллель DRB3*01:01 обнаруживается более чем у 95% HPA-1b/b матерей, продуцирующих анти-HPA-1a антитела.

Структурной основой данной ассоциации является способность HLA-DRB3*01:01 связывать пептид, содержащий HPA-1a эпитоп (Leu33), и презентировать его CD4+ Т-хелперным клеткам, инициируя гуморальный иммунный ответ [6]. Риск послеродовой HPA-1a иммунизации в 25 раз выше у HLA-DRB3*01:01-положительных женщин по сравнению с женщинами, у которых этот аллель отсутствует. При этом наличие HLA-DRB3*01:01 не является предиктором тяжести ФНАИТ: ни гомозиготность, ни компаунд-гетерозиготность по данному аллелю не коррелируют с количеством тромбоцитов у новорожденных или частотой внутричерепных кровоизлияний.

Определение носительства HLA-DRB3*01:01 у HPA-1a-отрицательных женщин имеет важное прогностическое значение. Поскольку аллоиммунизация против HPA-1a развивается преимущественно у носителей этого HLA-аллеля, его отсутствие позволяет отнести женщину к группе низкого риска. Компаунд-гетерозиготность по HLA-DRB3*01:01 и HLA-DRB4*01:01 может быть ассоциирована с повышенным риском и тяжестью ФНАИТ [6]. Однако более масштабные исследования не подтвердили эти данные: не выявлено ассоциации между HLA-DRB3*01:01 и HLA-DRB4*01:01P, взятыми отдельно или в комбинации, с количеством тромбоцитов у новорожденных или частотой внутричерепных кровоизлияний [12].

Показана дозозависимость HLA-DRB3*01:01: гомозиготные носители имеют более высокие уровни анти-HPA-1a антител, чем гетерозиготные, что отражает кумулятивный эффект аллеля на эффективность презентации антигена [5]. Тем не менее, связь между HLA-генотипом и неонатальной тромбоцитопенией остаётся опосредованной через уровень анти-HPA-1a антител, а не через прямые HLA-эффекты. Следовательно, HLA-генотипирование может служить инструментом для оценки риска аллоиммунизации, но не тяжести заболевания.

Понимание молекулярной структуры HPA-1a/HPA-1b полиморфизма создаёт основу для разработки новых терапевтических подходов [4]. В области профилактики ФНАИТ разрабатываются моноклональные анти-HPA-1a антитела для предотвращения аллоиммунизации HPA-1a-отрицательных женщин, аналогично тому, как анти-RhD иммуноглобулин используется для профилактики резус-конфликта. В доклинических исследованиях показано, что низкие дозы моноклонального анти-HPA-1a антитела могут предотвращать иммунизацию без индукции тромбоцитопении у гетерозиготного потомства [10]. Стратификация пациентов по HLA-DRB3*01:01 статусу позволит более эффективно использовать эти ресурсоёмкие профилактические подходы, направляя их на группу истинного риска.

Генетическая инженерия с использованием CRISPR/Cas9-системы позволяет осуществлять направленное преобразование аллелей ITGB3: показана возможность конверсии *ITGB3*:C29523 (HPA-1a, Leu33) в *ITGB3*:T29523 (HPA-1b, Pro33) в мегакариобластных клетках с эффективностью до 30% [15]. Данный подход, хотя и находится на экспериментальной стадии, открывает перспективы для создания "дизайнерских" тромбоцитов с заданными аллоантигенными свойствами для диагностических и терапевтических целей.

**Заключение.** Полиморфизм *ITGB3*:1565T>C является ключевым генетическим фактором, определяющим развитие наиболее частой и тяжёлой формы ФНАИТ в европеоидной популяции. Иммунный ответ против HPA-1a тесно ассоциирован с носительством HLA-DRB3*01:01, однако тяжесть заболевания не коррелирует с HLA-генотипом. Популяционная специфичность распределения полиморфных вариантов HPA-1a/HPA-1b диктует необходимость региональной адаптации скрининговых программ. Дальнейшее изучение функциональных особенностей анти-HPA-1a антител, включая их субспецифичность и гликозилирование, позволит усовершенствовать прогнозирование риска внутричерепных кровоизлияний и оптимизировать антенатальную терапию.

**Список литературы:**

1. Хаспекова С.Г., Шустова О.Н., Головкина Л.Л., Мазуров А.В. Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении // Гематология и трансфузиология. - 2019. - Т. 64, № 2. - С. 198-210.
2. Curtis B.R. Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune

thrombocytopenia // British Journal of Haematology. - 2015. - Vol. 171, No. 5. - P. 671-682.
3. Kjeldsen-Kragh J., Bengtsson J. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia - new prospects for fetal risk assessment of HPA-1a-negative pregnant women // Transfusion Medicine Reviews. - 2020. - Vol. 35, No. 1. - P. 270-276.
4. Kjeldsen-Kragh J., Ni H., Skogen B. Towards a prophylactic treatment of HPA-1a fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia // Current Opinion in Hematology. - 2012. - Vol. 19, No. 6. - P. 469-474.
5. Kjeldsen-Kragh J., Tite T.L., Ba Vage J.T., Kjaer M. HLA-DRB3*01:01 exhibits a dose-dependent impact on HPA-1a antibody levels in HPA-1a-immunized women // Blood Advances. - 2019. - Vol. 3, No. 7. - P. 945-951.
6. Loewenthal R., Rosenberg N., Kalt R., et al. Compound heterozygosity of HLA-DRB3*01:01 and HLA-DRB4*01:01 as a potential predictor of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia // Transfusion. - 2013. - Vol. 53, No. 2. - P. 344-352.
7. Newman P.J., Derbes R.S., Aster R.H. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing // Journal of Clinical Investigation. - 1989. - Vol. 83, No. 5. - P. 1778-1781.
8. Santoso S., Wihadmadyatami H., Bakchoul T., et al. Antiendothelial αvβ3 antibodies are a major cause of intracranial bleeding in fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2016. - Vol. 36, No. 8. - P. 1517-1524.
9. Tiller H., Kamphuis M.M., Flodmark O., et al. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry // BMJ Open. - 2013. - Vol. 3, No. 3. - e002490.
10. Tiller H., Killie M.K., Chen P., et al. Toward a prophylaxis against fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: induction of antibody-mediated immune suppression and prevention of severe clinical complications in a murine model // Transfusion. - 2012. - Vol. 52, No. 7. - P. 1446-1457.
11. van Gils J.M., Stutterheim J., van Duijn T.J., et al. HPA-1a alloantibodies reduce endothelial cell spreading and monolayer integrity // Molecular Immunology. - 2009. - Vol. 46, No. 3. - P. 406-415.
12. Wienzek-Lischka S., König I.R., Papenkort E.M., et al. HLA-DRB3*01:01 is a predictor of immunization against human platelet antigen-1a but not of the severity of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia // Transfusion. - 2017. - Vol. 57, No. 3. - P. 533-540.
13. Winkelhorst D., Murphy M.F., Greinacher A., et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review // Blood. - 2017. - Vol. 129, No. 11. - P. 1538-1547.
14. Yougbaré I., Lang S., Yang H., et al. Maternal anti-platelet β3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage // Journal of Clinical Investigation. - 2015. - Vol. 125, No. 4. - P. 1545-1556.
15. Zhang L., Liu Y., Wang H., et al. CRISPR/Cas9-mediated allele conversion of ITGB3 for potential therapeutic applications in FNAIT // Blood. - 2024. - Vol. 143, No. 2. - P. 118-125.

**УДК 616.155.2-07-053.31:575.113**

Марковский А.В.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *ITGA2B* И *ITGA2* В ПАТОГЕНЕЗЕ ФЕТАЛЬНОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ АЛЛОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Фетальная и неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения (ФНАИТ) является жизнеугрожающим состоянием, при котором материнские аллоантитела разрушают тромбоциты плода. Наряду с доминирующим HPA-1a, значимую роль играют полиморфизмы генов *ITGA2B* (HPA-3, HPA-9, редкие мутации) и *ITGA2* (HPA-5). В обзоре систематизированы современные данные о структуре этих генов, клинически значимых полиморфизмах системы HPA, а также о диагностических подходах. Особое внимание уделено популяционным особенностям распределения HPA-аллелей в России, где частота конфликтов по HPA-15 достигает 25%, а по HPA-1a и HPA-1b сопоставима.

**Ключевые слова:** неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, FNAIT, *ITGA2B*, *ITGA2*, HPA-3, HPA-5, HPA-9, HPA-15.

Markovsky A.V.

## POLYMORPHISM OF THE *ITGA2B* AND *ITGA2* GENES IN THE PATHOGENESIS OF FETAL AND NEONATAL ALLOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA

***Chita State Medical Academy, Chita***

**Abstract.** Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) is a life-threatening condition in which maternal alloantibodies destroy fetal platelets. Along with the dominant HPA-1a, polymorphisms of the *ITGA2B* (HPA-3, HPA-9, rare mutations) and *ITGA2* (HPA-5) genes play a significant role. This review systematizes current data on the structure of these genes, clinically significant polymorphisms of the HPA system, as well as diagnostic approaches. Special attention is paid to population-specific features of HPA allele distribution in Russia, where the frequency of HPA-15 conflicts reaches 25%, and the frequencies of HPA-1a and HPA-1b conflicts are comparable.

**Key words:** neonatal alloimmune thrombocytopenia, FNAIT, *ITGA2B, ITGA2,* HPA-3, HPA-5, HPA-9, HPA-15.

**Введение.** Фетальная и неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения представляет собой тяжёлое геморрагическое состояние, развивающееся вследствие трансплацентарного переноса материнских аллоантител против унаследованных от отца тромбоцитарных антигенов человека [6]. Заболевание диагностируется у 1 на 1000-1500 новорожденных и характеризуется высоким риском внутричерепных кровоизлияний, достигающим 7-26% [5, 13]. В отличие от резус-конфликта, ФНАИТ может развиваться уже при первой беременности, что обусловлено ранним проникновением фетальных тромбоцитов в материнский кровоток с 13-14-й недели гестации [1].

Генетической основой формирования большинства аллоантигенных систем HPA служат однонуклеотидные замены в генах, кодирующих структурные компоненты мембранных гликопротеинов тромбоцитов [4]. Наибольшее клиническое значение имеют системы HPA-1 (детерминируемая геном *ITGB3*), HPA-3 (ген *ITGA2B*), HPA-5 (ген *ITGA2*) и HPA-15 (ген *CD109*) [7]. В то время как патогенез HPA-1a-опосредованной ФНАИТ достаточно хорошо изучен, роль полиморфизмов *ITGA2B* и *ITGA2* остаётся менее освещённой, несмотря на их существенный вклад в структуру заболеваемости в различных популяциях [10].

Ген *ITGA2B*, локализованный на хромосоме 17q21.31, кодирует αIIb-субъединицу интегрина - гликопротеин IIb, который в комплексе с β3-субъединицей (кодируемой геном *ITGB3*) формирует рецептор фибриногена αIIbβ3 [14]. Этот рецептор экспрессируется на поверхности тромбоцитов в количестве 40 000-50 000 копий на клетку и играет критическую роль в агрегации тромбоцитов и формировании первичного гемостатического тромба. αIIbβ3 является структурной основой для нескольких аллоантигенных систем, включая HPA-3 и ряд редких систем (HPA-6b, HPA-7b, HPA-9b, HPA-13b, HPA-18b, HPA-21b) [8].

Полиморфизм HPA-3 (Bak) обусловлен однонуклеотидной заменой, приводящей к аминокислотному различию Ile843Ser в αIIb-субъединице. Частота аллельных вариантов HPA-3 значительно варьирует в популяциях: в российской популяции частота HPA-3a составляет 80%, HPA-3b - 71% [4]. В исследовании Хаспековой и соавт. из 24 семей с верифицированной ФНАИТ изолированный конфликт по HPA-3b был выявлен в 4% случаев (1 семья), при этом титр аллоантител в сыворотке матери достигал 16 [3]. В исследовании Минеевой и соавт., проведённом в Санкт-Петербурге, несовместимость HPA-3a/HPA-3b обнаружена у 4 из 21 пары родителей новорожденных с тромбоцитопенией; у одной матери (25%) выявлены аллоантитела вероятной специфичности анти-HPA-3b [2].

Редкие аллоантигенные системы, детерминируемые геном *ITGA2B*, создают существенные диагностические сложности. В одном из недавних клинических случаев идентифицирована новая миссенс-мутация c.2320C>T (p.Arg743Trp) в экзоне 23 гена *ITGA2B*, выявленная у отца и новорожденного, но отсутствующая у матери, что привело к формированию антител против нового аллоантигена Dik на субъединице GPIIb. Частота данной мутации в глобальной популяции

составляет $2{,}1\times10^{-5}$, а в популяции африканского происхождения достигает $1{,}6\times10^{-4}$ [9]. Данный случай подчёркивает необходимость применения полногеномного секвенирования при отрицательных результатах стандартных HPA-панелей.

Ген *ITGA2*, локализованный на хромосоме 5q11.2, кодирует α2-субъединицу интегрина α2β1 (гликопротеин Ia/IIa), который функционирует как рецептор коллагена на поверхности тромбоцитов. Полиморфизм HPA-5b обусловлен однонуклеотидной заменой Glu505Lys в α2-субъединице. Количество копий HPA-5 на поверхности тромбоцитов значительно ниже, чем для HPA-1 и HPA-3, и составляет 2 000-4 000 копий на клетку, что, вероятно, объясняет более низкую иммуногенность данной системы [4].

В европейских популяциях HPA-5b конфликты являются второй по частоте причиной ФНАИТ (10-15% случаев) после HPA-1a (70-80%) [15]. Однако в российской популяции структура распределения конфликтов имеет существенные отличия. Изолированный конфликт по HPA-5b выявлен только в 4% случаев, тогда как конфликты по HPA-15 составили 22%, а по HPA-1b - 35% [3]. В другом исследовании несовместимость HPA-5a/HPA-5b обнаружена лишь у 1 пары из 21, и аллоантител у матери не выявлено [2]. Эти данные указывают на популяционно-специфичные особенности иммунного ответа на HPA-5, что может быть связано с различиями в HLA-профилях и презентации антигенных пептидов [11].

Диагностика ФНАИТ, опосредованной полиморфизмами *ITGA2B* и *ITGA2*, включает комплексный подход, сочетающий молекулярно-генетические и иммунологические методы [12]. Стандартным подходом является генотипирование HPA-аллелей методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием аллель-специфических праймеров. Базовые панели HPA-генотипирования обычно ограничены наиболее распространёнными аллоантигенами (HPA-1, -2, -3, -5, -15), что создаёт риск пропуска редких вариантов, детерминируемых геном *ITGA2B*.

Иммунологическая верификация включает MAIPA-анализ для идентификации антигенной специфичности циркулирующих аллоантител, а также кросс-матчинг с тромбоцитами отца для подтверждения аллоиммунной природы тромбоцитопении. Важным диагностическим критерием является отсутствие тромбоцитопении у матери и нормальный уровень тромбоцит-ассоциированных IgG, что позволяет дифференцировать ФНАИТ от неонатальной трансиммунной тромбоцитопении. При отрицательных результатах стандартных панелей целесообразно секвенирование генов *ITGA2B* и *ITGA2* для выявления редких мутаций, как это было продемонстрировано в случае с аллоантигеном Dik [9].

Алгоритм обследования супружеских пар включает анализ акушерского анамнеза (рождение детей с тромбоцитопенией или внутричерепными кровоизлияниями) и семейного анамнеза по материнской линии, с последующим генотипированием HPA-систем у родителей и плода [1]. Неинвазивное пренатальное генотипирование HPA-1a с использованием внеклеточной фетальной ДНК, циркулирующей в материнской крови, также представляет перспективный диагностический подход.

**Заключение.** Полиморфизм генов *ITGA2B* и *ITGA2* играет существенную роль в патогенезе ФНАИТ, обусловливая формирование как частых (HPA-3, HPA-5), так и редких аллоантигенных систем. Высокое генетическое разнообразие и популяционная специфичность этих полиморфизмов требуют индивидуализированного молекулярно-генетического подхода к диагностике, особенно при отрицательных результатах скрининговых тестов. Расширение панели генотипирования за счёт включения редких аллельных вариантов *ITGA2B* и *ITGA2* позволит повысить эффективность диагностики и профилактики ФНАИТ в различных популяционных группах.

**Список литературы:**

1. Боровкова Е.И., Романовская В.В., Коблова А.А., Тимощук Е.Д. Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения: сложности диагностики и терапии // Актуальные вопросы женского здоровья. - 2022. - № 1. - С. 26-31.
2. Минеева Н.В., Гавровская С.В., Сысоева Е.А., Сидоркевич С.В. Диагностика аллоиммунной тромбоцитопении новорожденных: определение специфичности антитромбоцитарных аллоантител в плазме крови матерей с помощью молекулярно-генетического метода // Инновационная медицина Кубани. - 2023. - № 3. - С. 13-19.
3. Хаспекова С.Г., Головкина Л.Л., Донюш Е.К., Голубева Н.В., Шустова О.Н., Мазуров А.В.

Несовместимость матери и плода по тромбоцитарным аллоантигенам HPA-1a, -1b и -15 - главные причины неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении в России // Терапевтический архив. - 2018. - № 7. - С. 65-69.
4. Хаспекова С.Г., Шустова О.Н., Головкина Л.Л., Мазуров А.В. Диагностические маркеры и предикторы неонатальной иммунной тромбоцитопении // Гематология и трансфузиология. - 2019. - Т. 64, № 2. - С. 198-210.
5. Bussel J.B., Zabusky M.R., Berkowitz R.L., McFarland J.G. Fetal alloimmune thrombocytopenia // New England Journal of Medicine. - 1997. - Vol. 337, No. 1. - P. 22-26.
6. Curtis B.R. Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia // British Journal of Haematology. - 2015. - Vol. 171, No. 5. - P. 671-682.
7. Curtis B.R., McFarland J.G. Human platelet antigens - 2013 // Vox Sanguinis. - 2014. - Vol. 106, No. 2. - P. 93-102.
8. Davoren A., Curtis B.R., Aster R.H., McFarland J.G. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia // Transfusion. - 2004. - Vol. 44, No. 8. - P. 1220-1225.
9. Greger N., Xu X.Z., Doescher A., et al. Alloimmunization against platelet-specific antigen Dik on glycoprotein IIb in a case of fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia // Transfusion. - 2025. - Vol. 65, № 5. - P. E18-E20.
10. Kaplan C., Ni H., Freedman J. Alloimmune thrombocytopenia // Platelets (ed. A.D. Michelson). - 3rd ed. - Amsterdam: Academic Press, 2013. - P. 953-970.
11. Kjeldsen-Kragh J., Killie M.K., Tomter G., et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia // Blood. - 2007. - Vol. 110, No. 3. - P. 833-839.
12. Loewenthal R., Rosenberg N., Kalt R., et al. Compound heterozygosity of HLA-DRB3*01:01 and HLA-DRB4*01:01 as a potential predictor of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia // Transfusion. - 2013. - Vol. 53, No. 2. - P. 344-352.
13. Pacheco L.D., Berkowitz R.L., Moise K.J. Jr., Bussel J.B., McFarland J.G., Saade G.R. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification // Obstetrics and Gynecology. - 2011. - Vol. 118, No. 5. - P. 1157-1163.
14. Peterson J.A., McFarland J.G., Curtis B.R., Aster R.H. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management // British Journal of Haematology. - 2013. - Vol. 161, No. 1. - P. 3-14.
15. Zdravic D., Yougbare I., Vadasz B., et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. - 2016. - Vol. 21, No. 1. - P. 19-27.

**УДК: 616.34-006.6:612.42**

Миронов А.А., Крюкова В.В., Цепелев В.Л.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ОПУХОЛЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, Чита, Россия***

**Резюме.** Обобщены современные данные о функциональной гетерогенности Т-лимфоцитов при колоректальном раке. Показано, что благоприятный противоопухолевый ответ связан с сохранением цитотоксической активности CD8+ клеток, Th1-направленности и тканерезидентных клеток памяти, тогда как прогрессирование опухоли сопровождается накоплением фенотипов функционального истощения и усилением иммуносупрессии Treg. Наиболее перспективным является комплексный учет фенотипа и функционального состояния Т-клеток при оценке прогноза и выборе иммунотерапии.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; Т-лимфоциты; CD8+ клетки; Treg; Trm.

Mironov A.A., Kryukova V.V., Tsepelev V.L.

# FUNCTIONAL IMBALANCE OF T-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN COLORECTAL CANCER

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** Current evidence on the functional heterogeneity of T lymphocytes in colorectal cancer is summarized. Effective antitumor immunity is associated with preserved CD8+ cytotoxic activity, a Th1-oriented response and tissue-resident memory T cells, whereas tumor progression is accompanied by expansion of exhausted phenotypes and increased Treg-mediated immunosuppression. Integrated assessment of T-cell phenotype and functional state may improve prognostic stratification and selection of immunotherapeutic strategies.

**Key words:** colorectal cancer; T lymphocytes; CD8+ cells; Treg; Trm

**Введение**

Колоректальный рак (КРР) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей и значимой причиной онкологической смертности [1]. Современное понимание его патогенеза включает не только молекулярные свойства опухолевых клеток, но и состояние опухолевого иммунного микроокружения. Т-лимфоциты занимают в нем центральное место: они обеспечивают распознавание опухолевых антигенов, координируют клеточный иммунный ответ и непосредственно участвуют в цитотоксическом уничтожении трансформированных клеток. При этом прогностическое значение Т-клеточной инфильтрации определяется не только количеством лимфоцитов, но и их субпопуляционным составом, локализацией и функциональным состоянием [2]. Поэтому анализ соотношения эффекторных, регуляторных, тканерезидентных и истощенных фенотипов Т-клеток представляет практический интерес для стратификации пациентов и развития персонализированной иммунотерапии.

**Цель**

Обобщить современные данные о функциональной и прогностической роли основных субпопуляций Т-лимфоцитов при КРР с акцентом на изменения, сопровождающие прогрессирование опухоли и формирование локальной иммуносупрессии.

**Методы исследования**

Проведен аналитический обзор публикаций 2018-2025 гг., представленных в PubMed, JAMA Network, eLIBRARY.RU и Google Scholar. Поиск выполняли, по ключевым словам, «колоректальный рак», «Т-лимфоциты», «CD8+ T cells», «T helper», «regulatory T cells», «tissue-resident memory T cells», «T-cell exhaustion», «tumor microenvironment». Приоритет отдавали исследованиям, характеризующим функциональный фенотип Т-клеток в ткани первичной опухоли, регионарных лимфатических узлах и периферической крови, а также работам, содержащим данные о связи иммунного фенотипа со стадией и прогнозом КРР.

**Полученные результаты**

Цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты являются главным эффекторным компонентом противоопухолевого Т-клеточного ответа. В первичном очаге КРР III стадии выявлено перераспределение CD8+ клеток в сторону центральной и эффекторной памяти при одновременном уменьшении доли наивных и терминально дифференцированных клеток, что отражает длительную антигенную стимуляцию [3]. Одновременно в опухолевом микроокружении возрастает экспрессия коингибирующих рецепторов. Для CD8+ Т-клеток описано повышение CTLA-4 и TIM-3, а для CD4+ лимфоцитов - увеличение экспрессии CTLA-4, PD-1 и маркера терминальной дифференцировки CD57 [4]. Таким образом, количественная инфильтрация опухоли Т-клетками не всегда эквивалентна эффективному иммунному ответу: при хронизации антигенной нагрузки часть клеток приобретает фенотип функционального истощения с ограничением пролиферации и эффекторных функций.

Функциональная направленность CD4+ Т-хелперов также изменяется по мере развития КРР. Th1-клетки поддерживают цитотоксический ответ через продукцию IFN-γ и активацию CD8+ лимфоцитов, тогда как Th2- и Th17-ассоциированные сигналы могут участвовать в ремоделировании микроокружения и поддержании воспаления. При КРР показаны изменения субпопуляций Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах, указывающие на перестройку локального клеточного иммунитета [5]. Системный цитокиновый профиль при ранних и распространенных

стадиях также неоднороден: повышение отдельных Th2-ассоциированных интерлейкинов и хемокинов на поздних стадиях может отражать смещение иммунного ответа в менее эффективное противоопухолевое состояние [6]. Данные о локальном и системном иммунитете у пациентов с различной стадией подтверждают, что прогрессирование КРР сопровождается не единичным изменением одной субпопуляции, а комплексной перестройкой иммунного ландшафта [7].

Регуляторные Т-клетки (Treg) при КРР имеют контекст-зависимое значение. Их накопление в опухоли способствует локальной иммуносупрессии за счет IL-10, TGF-β, IL-35 и аденозин-зависимых механизмов [8]. В первичном очаге опухолевого роста выявлено увеличение доли активированных CD4+CD25highFOXP3+ Treg, что подтверждает их участие в подавлении противоопухолевого ответа [9]. Вместе с тем Treg способны ограничивать хроническое воспаление кишечной стенки, поэтому их прогностическая роль не сводится к однозначно неблагоприятной. Дополнительное значение имеет фенотип контрольных точек: PD-1/PD-L1-зависимая регуляция отдельных Treg-популяций способна изменять их супрессорный потенциал и влияние на опухолевое воспаление [10]. Это объясняет часть противоречий между исследованиями, в которых высокая плотность Treg ассоциируется с различными клиническими исходами.

Особое место занимают тканерезидентные Т-клетки памяти (Trm), преимущественно CD8+CD103+ и CD69+CD103+ фенотипов. Они сохраняются непосредственно в ткани опухоли, обладают выраженной цитотоксичностью и могут сочетать экспрессию гранзимов и перфорина с молекулами PD-1, TIM-3 и другими контрольными точками. Экспрессия ZNF683 выявляет опухоль-специфические Trm с активированной TCR- и IFN-γ-сигнализацией [11]. Высокая плотность CD103+CD8+ Trm в первичной опухоли ассоциирована с более ранней стадией, меньшим риском метастазирования в печень и лучшей выживаемостью [12]. Наиболее функционально активными считаются CD69+CD103+CD8+ клетки, для которых показаны более выраженная противоопухолевая активность и благоприятное прогностическое значение [13]. Следовательно, экспрессия контрольных точек у Trm не должна автоматически трактоваться как признак полной функциональной несостоятельности: на ранних этапах возможен предистощенный фенотип, сохраняющий цитотоксический потенциал.

Функциональную активность Trm дополнительно модифицируют интегрин-зависимые механизмы. Показано, что взаимодействие CD61 с CD103 усиливает TCR-сигнализацию, дегрануляцию и антиген-специфическую цитотоксичность Т-клеток [14]. Это расширяет представление о Trm как о неоднородной популяции, в которой одновременно присутствуют активированные, предистощенные и терминально истощенные клетки. При прогрессировании КРР смещение баланса в сторону последних может способствовать снижению эффективности локального иммунного контроля.

Среди нетрадиционных Т-клеток наибольший интерес представляют invariant natural killer T cells (iNKT). Эти клетки распознают липидные антигены в контексте CD1d и сочетают свойства врожденного и адаптивного иммунитета. Для кишечных и циркулирующих iNKT продемонстрирована прямая цитотоксичность в отношении клеток КРР преимущественно по перфорин-гранзимному механизму [15]. Хотя клиническое значение iNKT при КРР требует дальнейшего уточнения, их способность быстро активировать противоопухолевые эффекторные реакции делает данную популяцию потенциальной мишенью комбинированных иммунотерапевтических подходов.

**Выводы**

1. Т-клеточный иммунный ландшафт при КРР определяется не абсолютным числом лимфоцитов, а соотношением функционально активных, регуляторных, тканерезидентных и истощенных субпопуляций.
2. Сохранение цитотоксической активности CD8+ клеток и высокая представленность функционально активных Trm ассоциированы с более эффективным локальным противоопухолевым контролем, тогда как прогрессирование заболевания сопровождается усилением фенотипов функционального истощения и иммуносупрессии.
3. Treg и CD4+ Т-хелперы оказывают контекст-зависимое влияние на течение КРР, поэтому их прогностическая оценка требует учета локализации, функционального фенотипа и стадии заболевания.
4. Комплексное фенотипирование Т-лимфоцитов, включая оценку CD103, CD69 и рецепторов

иммунных контрольных точек, может дополнять молекулярные характеристики опухоли при формировании прогностических моделей и выборе персонализированных иммунотерапевтических стратегий.

**Список литературы:**


1. Morgan E., Arnold M., Gini A., Lorenzoni V., Cabasag C.J. et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN // Gut. - 2023. - Vol. 72, No. 2. - P. 338-344. - DOI 10.1136/gutjnl-2022-327736.
2. Galon J., Bruni D. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories // Immunity. - 2020. - Vol. 52, No. 1. - P. 55-81. - DOI 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
3. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Изменения субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии ко-ингибирующих молекул на их поверхности при колоректальном раке III стадии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2025. - Т. 69, № 3. - С. 18-24. - DOI 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.18-24.
4. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Экспрессия иммунных контрольных точек Т-лимфоцитами опухолевого микроокружения раке толстой кишки // Молекулярная медицина. - 2025. - № 6. - С. 3-9. - DOI 10.29296/24999490-2025-06-01.
5. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Субпопуляции Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах при колоректальном раке // Патогенез. - 2024. - Т. 22, № 4. - С. 44-48. - DOI 10.25557/2310-0435.2024.04.44-48.
6. Czajka-Francuz P., Cisoń-Jurek S., Czajka A., Kozaczka M., Wojnar J. et al. Systemic Interleukins' Profile in Early and Advanced Colorectal Cancer // International Journal of Molecular Sciences. - 2022. - Vol. 23, No. 1. - 124. - DOI 10.3390/ijms23010124.
7. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бондаренко Е.С., Ульянова Е.П., Ситковская А.О. Особенности локального и системного иммунитета и характеристики раковых стволовых клеток у пациентов с различной стадией, динамикой и прогнозом колоректальной карциномы // Медицинская иммунология. - 2022. - Т. 24, № 1. - С. 121-134. - DOI 10.15789/1563-0625-COL-2352.
8. Aristin Revilla S., Kranenburg O., Coffer P.J. Colorectal Cancer-Infiltrating Regulatory T Cells: Functional Heterogeneity, Metabolic Adaptation, and Therapeutic Targeting // Frontiers in Immunology. - 2022. - Vol. 13. - 903564. - DOI 10.3389/fimmu.2022.903564.
9. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Регуляторные Т-клетки в первичном очаге опухолевого роста при колоректальном раке // Успехи молекулярной онкологии. - 2025. - Т. 12, № 4. - С. 100-108. - DOI 10.17650/2313-805X-2025-12-4-100-108.
10. Poschel D.B., Klement J.D., Merting A.D., Lu C., Zhao Y. et al. PD-L1 restrains PD-1+Nrp1lo Treg cells to suppress inflammation-driven colorectal tumorigenesis // Cell Reports. - 2024. - Vol. 43, No. 10. - 114819. - DOI 10.1016/j.celrep.2024.114819.
11. Kitakaze M., Uemura M., Hara T., Chijimatsu R., Motooka D. et al. Cancer-specific tissue-resident memory T-cells express ZNF683 in colorectal cancer // British Journal of Cancer. - 2023. - Vol. 128, No. 10. - P. 1828-1837. - DOI 10.1038/s41416-023-02202-4.
12. Liu S., Wang P., Wang P., Zhao Z., Zhang X. et al. Tissue-resident memory CD103+CD8+ T cells in colorectal cancer: its implication as a prognostic and predictive liver metastasis biomarker // Cancer Immunology, Immunotherapy. - 2024. - Vol. 73, No. 9. - 176. - DOI 10.1007/s00262-024-03709-2.
13. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8+ tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer // Cell Communication and Signaling. - 2024. - Vol. 22, No. 1. - 608. - DOI 10.1186/s12964-024-01990-3.
14. Hamid M.H.B.A., Cespedes P.F., Jin C., Chen J.L., Gileadi U. et al. Unconventional human CD61 pairing with CD103 promotes TCR signaling and antigen-specific T cell cytotoxicity // Nature Immunology. - 2024. - Vol. 25, No. 5. - P. 834-846. - DOI 10.1038/s41590-024-01802-3.
15. Díaz-Basabe A., Burrello C., Lattanzi G., Botti F., Carrara A. et al. Human intestinal and circulating invariant natural killer T cells are cytotoxic against colorectal cancer cells via the perforin-granzyme pathway // Molecular Oncology. - 2021. - Vol. 15, No. 12. - P. 3385-3403. - DOI 10.1002/1878-0261.13104.

**УДК 616.37-002.4-089.168:617.55-072.1**

Михайличенко М.И.

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИИ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В статье представлен анализ современных данных о диагностической и прогностической значимости лапароскопии при панкреонекрозе. Рассмотрены показания к проведению диагностической и лечебной лапароскопии, её роль в дифференциальной диагностике острой хирургической патологии, оценке распространённости некротического процесса и выборе тактики лечения. Показано, что лапароскопия позволяет визуализировать характер выпота, определить наличие ферментативного перитонита, выполнить санацию и дренирование брюшной полости, оценить эффективность консервативной терапии и прогнозировать исход заболевания. Обсуждаются преимущества малоинвазивного подхода по сравнению с традиционными лапаротомными вмешательствами, включая снижение травматичности, летальности и частоты послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** панкреонекроз; лапароскопия; острый панкреатит; диагностика; прогноз; малоинвазивные хирургические вмешательства.

Mikhailichenko M.I.

# DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC EFFICACY OF LAPAROSCOPY IN PANCREATONECROSIS

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** The article presents an analysis of current data on the diagnostic and prognostic significance of laparoscopy in pancreatonecrosis. The indications for diagnostic and therapeutic laparoscopy, its role in the differential diagnosis of acute surgical pathology, assessment of the prevalence of the necrotic process and choice of treatment tactics are considered. It is shown that laparoscopy allows visualizing the nature of the effusion, determining the presence of enzymatic peritonitis, performing sanitation and drainage of the abdominal cavity, assessing the effectiveness of conservative therapy and predicting the outcome of the disease. The advantages of the minimally invasive approach compared to traditional laparotomic interventions, including reduced trauma, mortality and incidence of postoperative complications, are discussed.

**Keywords:** pancreatonecrosis; laparoscopy; acute pancreatitis; diagnostics; prognosis; minimally invasive surgical procedures.

## Введение

Острый панкреатит остаётся одной из наиболее актуальных и сложных проблем неотложной хирургии. Заболеваемость острым панкреатитом неуклонно растёт, и по темпам прироста он опережает другие острые хирургические заболевания органов брюшной полости [1]. В структуре хирургических стационаров острый панкреатит занимает третье место после острого холецистита и острого аппендицита. При этом в 20–25% случаев развитие заболевания носит деструктивный характер [2, 3].

Панкреонекроз является наиболее тяжёлой формой острого панкреатита, характеризующейся некрозом ткани поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. Летальность при стерильном панкреонекрозе достигает 12–40%, а при инфицировании возрастает до 50–78% [2, 4]. Высокая летальность связана с быстрым прогрессированием полиорганной недостаточности, развитием гнойно-септических осложнений и отсутствием единой тактики лечения [5].

В связи с этим ранняя диагностика панкреонекроза, определение его формы (стерильный или инфицированный), распространённости некротического процесса и наличия осложнений (перитонит, забрюшинная флегмона) являются ключевыми задачами, определяющими тактику лечения и прогноз заболевания [3]. Среди инструментальных методов диагностики особое место занимает лапароскопия

– малоинвазивный метод, позволяющий не только визуализировать состояние органов брюшной полости и забрюшинного пространства, но и выполнить лечебные вмешательства [6].

**Цель** – на основе анализа литературных данных обобщить современные представления о диагностической и прогностической эффективности лапароскопии при панкреонекрозе.

**Методы исследования**

Проведён аналитический обзор научных публикаций за период 2010–2025 гг. в базах данных PubMed, eLibrary, Scopus и Google Scholar, по ключевым словам,: «pancreatonecrosis», «laparoscopy», «acute pancreatitis», «minimally invasive surgery», «панкреонекроз», «лапароскопия», «острый панкреатит». Отбирались полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, систематические обзоры и мета-анализы.

**Результаты и их обсуждение**

**Роль лапароскопии в диагностике панкреонекроза**

Лапароскопия является высокоинформативным методом инструментальной диагностики, позволяющим верифицировать диагноз панкреонекроза, оценить распространённость патологического процесса и определить тактику лечения [6, 7]. Показаниями к проведению диагностической лапароскопии являются: наличие перитонеальной симптоматики, подозрение на ферментативный перитонит, дифференциальная диагностика с другими острыми хирургическими заболеваниями (острый холецистит, перфоративная язва, кишечная непроходимость) [8].

При лапароскопии оцениваются следующие признаки [6, 9]:

– наличие, характер и объём выпота в брюшной полости (геморрагический, серозный, фибринозный);

– состояние париетальной и висцеральной брюшины (гиперемия, отёк, фибринозные наложения, участки стеатонекроза);

– состояние поджелудочной железы (визуализация через желудочно-ободочную связку);

– наличие и распространённость некротических изменений в забрюшинной клетчатке;

– состояние соседних органов (желчный пузырь, печень, селезёнка, кишечник).

Лапароскопия позволяет выявить ранние признаки панкреонекроза уже в первые сутки заболевания, что особенно важно при неясной клинической картине или при недостаточной информативности неинвазивных методов (УЗИ, КТ) [8]. По данным ряда авторов, лапароскопическая картина ферментативного перитонита имеет характерные особенности: геморрагический выпот с наличием стеатонекрозов, отёк и гиперемия брюшины, фибринозные наложения [9].

Важным преимуществом лапароскопии является возможность выполнения лечебных вмешательств непосредственно во время диагностической процедуры [6]. К ним относятся: эвакуация и бактериологическое исследование выпота, санация и дренирование брюшной полости, биопсия тканей поджелудочной железы для гистологического и микробиологического исследования, введение лекарственных препаратов (антибиотиков, антиферментных средств) [7, 9].

**Диагностическая и прогностическая значимость лапароскопии**

Диагностическая эффективность лапароскопии при панкреонекрозе оценивается как высокая. По данным Лобанова С.Л. и соавт., лапароскопия позволяет достоверно верифицировать диагноз панкреонекроза и определить его форму в 92–96% случаев [10]. Авторы подчёркивают, что эндоскопическая картина позволяет не только установить диагноз, но и оценить прогноз заболевания: наличие обширных стеатонекрозов, распространённого геморрагического выпота и выраженного отёка забрюшинной клетчатки является неблагоприятным прогностическим признаком, коррелирующим с высокой летальностью [10].

Прогностическая ценность лапароскопии определяется возможностью:

– оценить распространённость некротического процесса;

– выявить признаки инфицирования (мутный выпот с гнилостным запахом, наличие фибринозно-гнойных наложений);

– определить необходимость и объём хирургического вмешательства;

– оценить эффективность консервативной терапии в динамике (повторные лапароскопии) [8, 11].

По данным исследований, при стерильном панкреонекрозе с ограниченным характером поражения лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости в сочетании с интенсивной консервативной терапией позволяют добиться абортивного течения заболевания и избежать

травматичной лапаротомии [7, 12]. При инфицированном панкреонекрозе лапароскопия позволяет своевременно диагностировать гнойные осложнения и определить показания к более радикальным вмешательствам [8].

**Лапароскопия в сравнении с другими методами**

Сравнительные исследования показывают, что лапароскопия имеет преимущества перед традиционной лапаротомией при диагностике и лечении панкреонекроза [13, 14]. Основные преимущества включают:

– меньшую травматичность (сохранение целостности брюшной стенки, уменьшение болевого синдрома);

– более быстрое восстановление пациентов и сокращение сроков госпитализации;

– возможность выполнения повторных санаций и дренирования с минимальной дополнительной травмой;

– снижение частоты послеоперационных осложнений (нагноение раны, эвентрация, спаечная болезнь);

– лучший косметический эффект [13].

Мета-анализ 22 исследований показал, что риск послеоперационной летальности, послеоперационных осложнений (панкреатические и кишечные свищи, перфорации, интраабдоминальные кровотечения), а также частота развития нового-onset диабета и послеоперационного сепсиса были статистически значимо ниже в группе малоинвазивных вмешательств по сравнению с открытыми операциями [14]. Эти данные согласуются с выводами Лобанова и соавт., которые отмечают, что применение мини-инвазивных технологий позволяет снизить летальность и количество послеоперационных осложнений у пациентов с панкреонекрозом [10].

**Полученные результаты**

Анализ литературных данных показал, что лапароскопия является высокоэффективным методом диагностики и лечения панкреонекроза. Диагностическая точность метода достигает 92–96%, что позволяет своевременно верифицировать диагноз, определить форму и распространённость патологического процесса [10]. Лапароскопическая семиотика панкреонекроза включает: геморрагический выпот, стеатонекрозы, отёк и гиперемию брюшины, фибринозные наложения [9]. Прогностическая значимость метода определяется возможностью оценки распространённости некроза, выявления признаков инфицирования и динамического контроля эффективности лечения. Малоинвазивный подход по сравнению с лапаротомными вмешательствами ассоциирован со снижением летальности, частоты послеоперационных осложнений и сроков госпитализации [10, 14].

**Выводы**

1. Лапароскопия является высокоинформативным методом диагностики панкреонекроза, позволяющим верифицировать диагноз, оценить распространённость патологического процесса и определить тактику лечения.
2. Диагностическая эффективность лапароскопии при панкреонекрозе достигает 92–96%, что обеспечивает раннюю диагностику заболевания и своевременное начало лечения [10].
3. Лапароскопическая картина панкреонекроза характеризуется наличием геморрагического выпота, стеатонекрозов, отёком и гиперемией брюшины, а также фибринозными наложениями.
4. Возможность выполнения лечебных вмешательств (санация, дренирование, биопсия) непосредственно во время диагностической лапароскопии существенно расширяет её клиническую ценность.
5. Малоинвазивный лапароскопический подход ассоциируется со снижением летальности, частоты послеоперационных осложнений и сроков госпитализации по сравнению с традиционными лапаротомными вмешательствами [10, 14].

**Заключение**

Лапароскопия занимает важное место в диагностике и лечении панкреонекроза, позволяя своевременно верифицировать диагноз, оценить распространённость патологического процесса и прогнозировать исход заболевания. Лапароскопические вмешательства могут использоваться как самостоятельный метод лечения при стерильном панкреонекрозе с ограниченным характером поражения, а также как первый этап хирургического лечения при инфицированных формах,

предшествующий более радикальным операциям. Применение мини-инвазивных технологий позволяет снизить травматичность, летальность и количество послеоперационных осложнений у пациентов с панкреонекрозом [10, 14]. Дальнейшее совершенствование эндоскопических методик и внедрение алгоритмов ступенчатого подхода («step-up») будет способствовать улучшению результатов лечения данной категории пациентов [13, 15].

**Список литературы:**


1. Брагов М.Ю., Жук И.Г., Кумова И.В. Острый деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 187-192.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – № 3. – С. 5-22.
3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Клиническая хирургия. Национальное руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 728 с.
4. Кубышкин В.А., Кригер А.Г., Горин Д.С. и др. Острый панкреатит. Клинические рекомендации // Российское общество хирургов. – 2020. – 24 с.
5. Иванов П.А., Гришин А.В., Ярцев П.А. и др. Хирургическое лечение инфицированного панкреонекроза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 5. – С. 45-52.
6. Капшитарь А.В. Результаты минилапароскопии в диагностике и лечении стерильного панкреонекроза с перитонитом // Клінічна хірургія. – 2016. – № 2. – С. 18-21.
7. Никифоров А.Н. Комплексное лечение стерильного панкреонекроза // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 78-83.
8. Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Еременко В.П. и др. Диагностика и хирургическое лечение больных деструктивным панкреатитом // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 4. – С. 78-83.
9. Белоконев В.И., Пушкин С.Ю., Ковалева З.В. и др. Диагностическая и лечебная лапароскопия при остром панкреатите // Вестник хирургии. – 2017. – Т. 176, № 3. – С. 56-60.
10. Лобанов С.Л., Ханина Ю.С., Лобанов Л.С., Троицкая Н.И. Диагностическая и прогностическая эффективность лапароскопии при панкреонекрозе // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 56, № 1.2. – С. 240-243.
11. Решетников Е.А., Шаповальянц С.Г., Седов В.М. и др. Прогностические критерии течения острого панкреатита на основе лапароскопических данных // Хирургия. – 2015. – № 12. – С. 34-39.
12. Смирнов А.В., Козлов С.В., Субботин Ю.Н. и др. Органосохраняющие операции при панкреонекрозе // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 45-52.
13. van Santvoort H.C., Besselink M.G., Bakker O.J., et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362, No. 16. – P. 1491-1502.
14. Kim S., Choi J., Kim Y., et al. Minimally invasive approach versus open approach in the management of necrotizing acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis // Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 2025. – Vol. 29, No. 3. – P. 226-239.
15. Bang J.Y., Arnoletti J.P., Holt B.A., et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156, No. 4. – P. 1027-1040.


**УДК 616.379-008.64-005:617.586-07**

Михайличенко М.И.

## СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В обзоре обобщены современные данные о системных нарушениях микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы. Рассмотрены

патогенетические механизмы развития микроангиопатий, включая эндотелиальную дисфункцию, повышение сосудистого тонуса, нарушение нейрогенной и миогенной регуляции. Особое внимание уделено возможностям лазерной допплеровской флоуметрии с вейвлет-анализом в оценке состояния микроциркуляторного русла. Представлены результаты ряда исследований, демонстрирующих системный характер микроциркуляторных нарушений при синдроме диабетической стопы, включая снижение показателя перфузии, уменьшение амплитуд осцилляций в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном, дыхательном и пульсовом диапазонах. Показано, что системные изменения микроциркуляции являются важным патогенетическим звеном развития осложнений сахарного диабета и требуют скринингового подхода для выявления групп повышенного риска.

**Ключевые слова:** микроциркуляция; сахарный диабет; синдром диабетической стопы; лазерная допплеровская флоуметрия; эндотелиальная дисфункция; осцилляции кровотока.

Mikhailichenko M.I.

## SYSTEMIC MICROCIRCULATION DISORDERS IN DIABETES MELLITUS AND DIABETIC FOOT SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The review summarizes current data on systemic microcirculation disorders in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot syndrome. The pathogenetic mechanisms of microangiopathy development, including endothelial dysfunction, increased vascular tone, impaired neurogenic and myogenic regulation are considered. Special attention is paid to the possibilities of laser Doppler flowmetry with wavelet analysis in assessing the state of the microcirculatory bed. The results of several studies demonstrating the systemic nature of microcirculatory disorders in diabetic foot syndrome, including a decrease in the perfusion index, a decrease in the amplitudes of oscillations in the endothelial, neurogenic, myogenic, respiratory and pulse ranges, are presented. It is shown that systemic changes in microcirculation are an important pathogenetic link in the development of diabetes complications and require a screening approach to identify high-risk groups.

**Keywords:** microcirculation; diabetes mellitus; diabetic foot syndrome; laser Doppler flowmetry; endothelial dysfunction; blood flow oscillations.

### Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современного здравоохранения. По данным Международной диабетической федерации, в мире насчитывается более 246 млн человек, страдающих СД, и прогнозируется дальнейший рост заболеваемости [1]. Синдром диабетической стопы (СДС) развивается у 30–80% пациентов с СД и является одной из основных причин нетравматических ампутаций нижних конечностей, приводя к значительному снижению качества жизни и высокой летальности [2, 3].

В патогенезе СДС ключевую роль играют диабетическая нейропатия и ангиопатия. Микроангиопатии при СД характеризуются утолщением базальной мембраны капилляров, дисфункцией эндотелия, нарушением регуляции сосудистого тонуса и снижением перфузии тканей [4, 5]. Важно отметить, что изменения в системе микроциркуляции при СД носят системный характер и могут быть выявлены не только в зоне поражения (стопы), но и в отдалённых участках, таких как предплечье и кисть [6].

Современные методы исследования микроциркуляции, в частности лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ) с вейвлет-анализом осцилляций кровотока, позволяют не только количественно оценить перфузию тканей, но и проанализировать вклад различных механизмов регуляции сосудистого тонуса – эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и пульсового [7].

**Цель** – на основе анализа литературных данных обобщить современные представления о системных нарушениях микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы, а также оценить диагностическую значимость метода лазерной допплеровской флоуметрии.

### Методы исследования

Проведён аналитический обзор научных публикаций за период 2005–2025 гг. в базах данных

PubMed, eLibrary, Scopus и Google Scholar, по ключевым словам,: «microcirculation», «diabetes mellitus», «diabetic foot syndrome», «laser Doppler flowmetry», «microangiopathy», «микроциркуляция», «сахарный диабет», «синдром диабетической стопы», «лазерная допплеровская флоуметрия». Отбирались полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, систематические обзоры и методические руководства.

**Результаты и их обсуждение**

**Патогенетические механизмы нарушений микроциркуляции при сахарном диабете**

Микроангиопатии при СД являются результатом сложного взаимодействия метаболических, гемодинамических и генетических факторов. Длительная гипергликемия приводит к активации нескольких патологических путей: образования конечных продуктов гликирования (AGE), активации протеинкиназы С, усиления полиолового пути, а также к окислительному стрессу [8]. Эти процессы вызывают повреждение эндотелия, утолщение базальной мембраны капилляров, нарушение продукции оксида азота (NO) и дисбаланс вазоактивных факторов [4].

Эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном патогенеза диабетических микроангиопатий. Повреждённый эндотелий теряет способность к адекватной вазодилатации, что приводит к повышению сосудистого тонуса, увеличению периферического сопротивления и снижению нутритивного кровотока [5, 9]. Одновременно нарушается нейрогенная регуляция сосудистого тонуса, что усугубляет ишемию тканей [6].

**Системный характер микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете**

Важной особенностью диабетической микроангиопатии является её системный характер. Изменения в системе микроциркуляции выявляются не только в бассейне поражённых сосудов (например, артерий нижних конечностей), но и в отдалённых участках, что свидетельствует о генерализованном характере процесса [6, 10].

В исследовании Коцловой А.А. и соавт. (2015) было показано, что эндотелиальная дисфункция при СДС проявляется в дисбалансе между образованием вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ не только в зоне повреждения (нижняя конечность), но и в других областях периферического кровообращения (тыльная поверхность кисти). У пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС наблюдается достоверное снижение показателей микрокровотока дистантно по отношению к очагу поражения [11].

Shaienko Z.O. (2025) в исследовании, включившем 25 человек, показал, что у пациентов с СД 2 типа отмечаются значительные микроциркуляторные нарушения, включая снижение эндотелиальной NO-зависимой активности, повышение симпатической адренергической и миогенной активности, а также повышенный уровень окислительного стресса. Автором выявлена сильная положительная корреляция между показателем микроциркуляции и напряжением регуляторных систем ($r = 0,7561$; $p = 0,0002$), что указывает на системное сосудистое напряжение [12].

В исследовании Троицкой Н.И. и соавт. (2018) было показано, что у пациентов с СДС на системном уровне (в области предплечья) отмечаются достоверные изменения показателей микроциркуляции [13]. Значение показателя микроциркуляции (М) у больных с СДС было ниже, чем в контрольной группе и у больных без СДС в 1,4 раза ($p=0,003$). Значение среднего квадратического отклонения (σ) у пациентов с СДС было ниже, чем в контрольной группе и у больных без СДС в 1,6 и 1,5 раза соответственно ($p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о снижении скорости движения эритроцитов и уменьшении их концентрации в сосудах, обеднении кровотока за счёт снижения количества крови в венулах, увеличении тонуса стенок артериол в системе микроциркуляторного русла [7, 13].

**Роль лазерной допплеровской флоуметрии в оценке микроциркуляции**

ЛДФ с вейвлет-анализом осцилляций кровотока является современным неинвазивным методом оценки состояния микроциркуляторного русла. Метод позволяет анализировать амплитуды колебаний кровотока в пяти частотных диапазонах, каждый из которых отражает вклад определённого механизма регуляции [7]:

– эндотелиальный диапазон (Аэ) – отражает функцию эндотелия и продукцию NO;

– нейрогенный диапазон (Ан) – отражает активность симпатической нервной системы и периферическое сопротивление артериол;

– миогенный диапазон (Ам) – отражает тонус прекапиллярных сфинктеров и регуляцию нутритивного кровотока;

– дыхательный диапазон (Ад) – отражает венозный отток и влияние дыхательных движений;

– пульсовой диапазон (Ас) – отражает приток артериальной крови и состояние резистивных сосудов [7, 9].

Vasilev P.V. и соавт. (2022) в исследовании 50 пациентов с СД 2 типа и СДС выявили положительную корреляцию между вкладом пульсовых флуктуаций и длительностью СД ($p<0,05$). Уровень гликированного гемоглобина положительно коррелировал с вкладом пульсовых флуктуаций и отрицательно – с вкладом низкочастотных флуктуаций и индексом флуктуаций ($p<0,05$). При оценке транскутанного напряжения кислорода обнаружена отрицательная корреляция с вкладом пульсовых флуктуаций ($p<0,05$) [14].

Исследование Троицкой и соавт. показало, что у пациентов с СДС отмечается достоверное снижение амплитуд осцилляций во всех частотных диапазонах [13]. Значение Аэ в группах больных было ниже, чем в контрольной группе в 1,4 раза ($p=0,030$), что свидетельствует о выраженной дисфункции и ремоделировании эндотелия. Значение Ан у больных СДС было ниже, чем в контрольной группе и при СД в 1,5 раза ($p=0,001$), что отражает снижение циркуляции по артериоло-венулярным шунтам и повышение периферического сопротивления. Значение Ам при СДС было ниже, чем в контрольной группе и при СД в 1,5 раза ($p<0,001$), что указывает на ослабление тонуса прекапиллярных сосудов, обеднение нутритивного кровотока и возрастание периферического сопротивления. Значение Ад в группе больных с СДС было ниже, чем в контрольной группе и при неосложнённом СД в 1,6 раза ($p<0,001$), что свидетельствует о ремоделировании венозного оттока. Значение Ас при СДС было ниже, чем при СД в 1,4 раза ($p=0,014$), что связано с уменьшением просвета артериол и артериоло-венулярных анастомозов [13].

**Дистантные изменения микроциркуляции при СДС**

В работе Коцловой А.А. и соавт. (2015) показано, что у пациентов с нейропатической и нейроишемической формами СДС наблюдается достоверное снижение показателей микрокровотока дистантно по отношению к очагу поражения [11]. Это подтверждает концепцию системного характера микроангиопатических нарушений при СД и обосновывает возможность использования ЛДФ-метрии на отдалённых участках (предплечье, кисть) для скрининга пациентов с высоким риском развития СДС [15].

Shaienko Z.O. (2025) подчёркивает, что ЛДФ является эффективным инструментом для раннего выявления субклинических микрососудистых изменений у пациентов с СД 2 типа. Полученные данные поддерживают внедрение ЛДФ в клинические протоколы для индивидуализированной стратификации риска, раннего вмешательства и мониторинга лечения [12].

**Клиническое значение системных нарушений микроциркуляции**

Выявленные системные изменения микроциркуляции при СДС имеют важное клиническое значение. Они позволяют рассматривать СДС не как локальный процесс, а как проявление системной микроангиопатии, что объясняет высокую частоту сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов [6, 10].

Системные нарушения микроциркуляции могут служить ранним предиктором развития СДС, что определяет необходимость скринингового обследования всех пациентов с СД с использованием методов оценки микроциркуляции (ЛДФ, капилляроскопия) [11, 13, 14]. Раннее выявление системных изменений позволяет своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предотвращение развития тяжёлых осложнений.

**Полученные результаты**

Анализ литературных данных показал, что нарушения микроциркуляции при сахарном диабете носят системный характер и усугубляются при развитии синдрома диабетической стопы. У пациентов с СДС выявлено достоверное снижение показателей перфузии (М) в 1,4 раза и среднего квадратического отклонения (σ) в 1,6 раза относительно контрольной группы [13]. Отмечается депрессия всех механизмов регуляции микрокровотока: снижение амплитуд осцилляций в эндотелиальном (в 1,4 раза), нейрогенном (в 1,5 раза), миогенном (в 1,5 раза), дыхательном (в 1,6 раза) и пульсовом (в 1,4 раза) диапазонах. Эти изменения свидетельствуют о выраженной эндотелиальной дисфункции, повышении сосудистого тонуса, обеднении нутритивного кровотока и ремоделировании венозного оттока [12, 13].

Исследования Коцловой и соавт. (2015) и Shaienko (2025) подтверждают, что дисфункция эндотелия

и нарушения регуляции микрокровотока при СДС носят системный характер и могут быть выявлены дистантно по отношению к очагу поражения [11, 12]. Vasilev и соавт. (2022) продемонстрировали корреляцию спектральных параметров ЛДФ с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями, что подтверждает информативность метода в оценке диабетической микроангиопатии [14].

**Выводы**

1. Нарушения микроциркуляции при сахарном диабете носят системный характер и выявляются не только в зоне поражения, но и в отдалённых участках, что подтверждается данными исследований системной микроциркуляции в области предплечья и кисти [11, 12, 13].
2. При синдроме диабетической стопы отмечается прогрессивное снижение показателя микроциркуляции (М) и среднего квадратического отклонения (σ), что свидетельствует о снижении перфузии тканей на системном уровне [13].
3. Лазерная допплеровская флоуметрия с вейвлет-анализом позволяет выявить депрессию всех механизмов регуляции микрокровотока у пациентов с синдромом диабетической стопы: эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и пульсового [7, 12, 13].
4. Имеется корреляция между спектральными параметрами ЛДФ и клинико-лабораторными показателями (длительность СД, уровень гликированного гемоглобина), что подтверждает патогенетическую значимость микроциркуляторных нарушений [14].
5. Системные нарушения микроциркуляции являются важным патогенетическим звеном развития осложнений сахарного диабета и могут служить ранними предикторами развития синдрома диабетической стопы. Скрининговое исследование системной микроциркуляции рекомендуется для всех пациентов с сахарным диабетом с целью выявления групп повышенного риска [11, 12, 13].

**Заключение**

Таким образом, системные нарушения микроциркуляции при синдроме диабетической стопы представляют собой важное патогенетическое звено развития осложнений сахарного диабета. Выявленные изменения – снижение перфузии, уменьшение амплитуд осцилляций во всех частотных диапазонах, повышение сосудистого тонуса – свидетельствуют о выраженной эндотелиальной дисфункции и ремоделировании микроциркуляторного русла на системном уровне [7, 11, 12, 13]. Метод ЛДФ с вейвлет-анализом является перспективным инструментом для скрининга пациентов с высоким риском развития СДС, что позволяет своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия, направленные на предотвращение развития тяжёлых осложнений [6, 10, 12, 14].

**Список литературы:**

1. Diabetes Atlas 6th edition. International Diabetes Federation, 2013.
2. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 97-104.
3. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа. – М. : Практическая медицина, 2010. – 272 с.
4. Dint T.L. Microcirculation of the diabetic foot // Curr. Pharm. Des. – 2005. – Vol. 11. – P. 2301-2309.
5. Смирнова Е.Н., Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Жукова Е.А. Нарушение механизмов вазодилатации у больных сахарным диабетом 2 типа при проведении контралатеральной холодовой пробы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 30-34.
6. Шаповал С.Д., Савон И.Л., Смирнова Д.А., Софилканыч М.М. Характеристика микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 54-60.
7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
8. Czernichow S., Greenfield J.R., Galan P., et al. Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28, No. 2. – P. 325-332.
9. Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 84-101.

10. Левин Г.Я., Кудрицкий С.Ю., Изумрудов М.Р. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 44-48.
11. Коцлова А.А., Волков В.А., Зинченко А.В., Митрейкин В.Ф., Давыденко В.В., Власов Т.Д. Дистантные изменения в оценке состояния микроциркуляции при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 51-59.
12. Shaienko Z.O. Microcirculatory disturbances in type 2 diabetes: early detection using laser Doppler flowmetry for personalized care // Frontiers in Endocrinology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1651525.
13. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Голятин Ю.А., Дамдинов Р.И. Системные изменения микроциркуляции при синдроме диабетической стопы // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 4. – С. 45-52.
14. Vasilev P.V., Erofeev N.P., Shishkin A.N. The role of instrumental markers in assessment of microcirculation of type 2 diabetes mellitus patients // Regional blood circulation and microcirculation. – 2022. – № 3. – С. 20-25.
15. Абрамович С.Г., Машанская А.В. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертонией // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 57-59.

**УДК 616.379-008.64-07:616.13-008.1**

Михайличенко М.И.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МАКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В статье представлен обзор современных методов исследования магистрального кровотока нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы. Рассмотрены неинвазивные методики: пальпация пульсации артерий, определение лодыжечно-плечевого индекса, ультразвуковое дуплексное сканирование, магнитно-резонансная ангиография, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография, а также инвазивная рентгеновская контрастная ангиография. Проведён сравнительный анализ информативности, доступности и ограничений каждого метода. Особое внимание уделено диагностическим возможностям ультразвукового дуплексного сканирования как наиболее доступного и информативного метода скрининга, а также показаниям к проведению рентгеновской контрастной ангиографии как «золотого стандарта» диагностики. Показано, что комплексное применение методов оценки макроциркуляции позволяет оптимизировать тактику лечения пациентов с синдромом диабетической стопы.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы; макроциркуляция; ангиопатия; дуплексное сканирование; лодыжечно-плечевой индекс; ангиография.

Mikhailichenko M.I.

## MODERN METHODS OF STUDYING MACROCIRCULATION IN DIABETIC FOOT SYNDROME

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** The article presents an overview of modern methods for studying the main blood flow of the lower extremities in patients with diabetic foot syndrome. Non-invasive techniques are considered: palpation of arterial pulsation, determination of the ankle-brachial index, ultrasound duplex scanning, magnetic resonance angiography, multispiral computed tomography angiography, as well as invasive X-ray contrast angiography. A comparative analysis of the informativeness, accessibility and limitations of each method is carried out. Special attention is paid to the diagnostic capabilities of ultrasound duplex scanning as the most

accessible and informative screening method, as well as indications for X-ray contrast angiography as the "gold standard" of diagnosis. It is shown that the combined use of methods for assessing macrocirculation allows optimizing the treatment strategy for patients with diabetic foot syndrome.

**Keywords:** diabetic foot syndrome; macrocirculation; angiopathy; duplex scanning; ankle-brachial index; angiography.

**Введение**

Синдром диабетической стопы (СДС) остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с высокой распространённостью, значительными экономическими затратами на лечение и неблагоприятным прогнозом для пациентов [1, 2]. В структуре причин развития СДС существенное место занимает поражение магистральных артерий нижних конечностей – диабетическая макроангиопатия [3].

Диабетическая макроангиопатия имеет ряд характерных особенностей: поражение дистальных артерий (тибиального и перонеального бассейнов), агрессивное течение с быстрым прогрессированием, развитие в более молодом возрасте, двухсторонний и мультисегментарный характер стенозов, сопоставимая частота заболеваемости у мужчин и женщин [1, 4]. Своевременная и точная диагностика поражения магистрального кровотока является основой для выбора оптимальной тактики лечения – от консервативной терапии до различных видов реваскуляризации [5].

**Цель** – на основе анализа литературных данных систематизировать современные представления о методах исследования макроциркуляторного русла нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы, оценить их диагностическую значимость, преимущества и ограничения.

**Методы исследования**

Проведён аналитический обзор научных публикаций за период 2010–2025 гг. в базах данных PubMed, eLibrary, Scopus и Google Scholar по ключевым словам: «diabetic foot syndrome», «macrocirculation», «peripheral arterial disease», «duplex ultrasound», «ankle-brachial index», «angiography», «синдром диабетической стопы», «макроциркуляция», «лодыжечно-плечевой индекс», «дуплексное сканирование». Отбирались полнотекстовые статьи, содержащие результаты клинических исследований, систематические обзоры и методические руководства.

**Результаты и их обсуждение**

**Скрининговые методы оценки макроциркуляции**

Первым этапом диагностики поражения магистральных артерий при СДС является клинический осмотр, включающий оценку пульсации на артериях стопы. Исследование пульсации на передней и задней большеберцовых артериях путём пальпации является доступным скрининговым методом [1, 5]. Однако данный подход не всегда отражает истинную картину, так как его результаты зависят от ряда факторов: наличия отёков нижних конечностей, значимой деформации стоп, ожирения у пациента, квалификации специалиста. Поэтому ослабление или отсутствие пульсации должно быть подтверждено инструментальными методами [4, 6].

Более объективным скрининговым методом является определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) – отношения систолического артериального давления на уровне голеностопного сустава к систолическому давлению на плечевой артерии [7]. В норме значения ЛПИ колеблются от 0,9 до 1,1. Значение ЛПИ менее 0,9 указывает на наличие стеноза артерий нижних конечностей, а менее 0,6 – на критическую ишемию конечности [8].

Однако при сахарном диабете интерпретация ЛПИ имеет особенности. У многих пациентов развивается медиакальциноз (артериосклероз Менкерберга) – отложение кальция в средней оболочке артерий, что делает сосудистую стенку ригидной. В таких случаях показатели артериального давления на голени искажаются, приводя к завышению ЛПИ (часто >1,3) и его недостоверности [1, 6]. В связи с этим у пациентов с диабетом дополнительно рекомендуется измерение пальце-плечевого индекса (ППИ) или лодыжечного давления в покое с учётом клинической картины [8].

**Ультразвуковое дуплексное сканирование**

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) является наиболее доступным и информативным неинвазивным методом диагностики состояния магистральных артерий нижних конечностей при сахарном диабете [9]. Преимущество метода – возможность получения изображения сосуда в

реальном масштабе времени с регистрацией допплеровской кривой в выбранном участке в любой плоскости [10].

УЗДС сочетает два режима: двухмерную серошкальную эхографию (В-режим) для визуализации структуры сосудистой стенки и один из допплеровских режимов (цветовое допплеровское картирование, энергетический допплер или спектральный допплер) для оценки гемодинамики [10]. Исследование проводится линейным датчиком с частотой 5–10 (15) МГц; повышение частоты целесообразно для исследования дистальных отделов артерий [1, 9].

Метод позволяет определить:

– диаметр сосуда и толщину его стенки;

– наличие и структуру атеросклеротических бляшек, тромбов, кальцинатов;

– состояние паравазальных тканей;

– гемодинамические показатели – линейную и объёмную скорость кровотока, индексы сопротивления (RI, PI);

– степень стеноза (в процентах) на основе анализа спектра допплеровского сигнала [9, 11].

УЗДС является методом выбора для первичной диагностики и динамического наблюдения, поскольку не имеет противопоказаний, может выполняться амбулаторно и не требует введения контрастных веществ [12]. Как справедливо отмечают Троицкая Н.И. и Шаповалов К.Г., УЗДС позволяет не только визуализировать сосудистую стенку, но и оценивать гемодинамические показатели, что делает его незаменимым в комплексной диагностике СДС [6].

**Магнитно-резонансная ангиография**

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) – высокоинформативный метод визуализации сосудистого русла, конкурирующий с рентгеновской ангиографией [13]. Метод может выполняться без контрастного усиления (используя времяпролётную технику – Time-of-Flight) или с применением контрастного препарата на основе гадолиния [1, 13].

МРА позволяет получить трёхмерное изображение сосудов, которое можно виртуально вращать и перемещать. Метод даёт возможность визуализировать большое количество периферических сосудов стопы, что особенно важно при планировании дистальных реконструктивных операций [13].

Ограничениями метода являются: невозможность применения у пациентов с кардиостимуляторами, ферромагнитными стентами, металлическими имплантатами; высокая стоимость; длительность исследования; ограниченная доступность в ряде медицинских учреждений [8, 14]. Кроме того, у пациентов с диабетической нефропатией применение гадолинийсодержащих препаратов ограничено риском развития нефрогенного системного фиброза [14].

**Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография**

Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография (МСКТ-ангиография) является неинвазивным методом визуализации артерий с высоким пространственным разрешением [15]. К достоинствам метода относят высокую скорость исследования, простоту, возможность получения трёхмерных реконструкций [1, 15].

Недостатки МСКТ-ангиографии включают: значительную лучевую нагрузку, необходимость введения йодсодержащего контрастного вещества с риском нефротоксического действия и аллергических реакций, а также возможность артефактов из-за кальцификации стенок артерий, которая часто встречается у пациентов с диабетом [5, 16]. По данным Троицкой и Шаповалова, при выраженном медиакальцинозе информативность МСКТ-ангиографии снижается из-за артефактов, что необходимо учитывать при интерпретации результатов [6].

МСКТ-ангиография рекомендуется в случаях, когда данные УЗДС недостаточно информативны или требуется уточнение анатомии сосудистого русла перед вмешательством [15].

**Рентгеновская контрастная ангиография**

Рентгеновская контрастная ангиография (РКА) является одним из наиболее давно применяемых методов визуализации сосудистого русла и по-прежнему считается «золотым стандартом» диагностики, с которым сравнивают достоверность всех других методов [8, 14, 17].

РКА позволяет точно определить:

– локализацию, протяжённость, степень и характер стеноза;

– множественность окклюзионных поражений магистральных артерий нижних конечностей;

– состояние коллатерального русла;

– прогнозировать характер и объём реконструктивной операции;

– осуществлять контроль эффективности хирургического вмешательства [14, 17].

К недостаткам метода относятся: инвазивность (катетеризация артерии), необходимость госпитализации, наличие сложного оборудования и опытных специалистов, риск развития тяжёлых реакций на контрастные вещества и контраст-индуцированной нефропатии [7, 18]. РКА противопоказана пациентам с диабетической нефропатией, хронической почечной недостаточностью (уровень креатинина более 177 мкмоль/л) и другими причинами нарушения функции почек [7, 17].

Ещё одной проблемой является то, что при многоуровневых стенозах из-за медленного прохождения контрастного вещества затрудняется визуализация дистального русла: контраст попадает в дистальные артерии позже, чем обычно проводится рентгеновское исследование [13, 17]. Поэтому РКА целесообразно использовать лишь у пациентов, у которых рассматривается возможность хирургической реваскуляризации [8, 14].

**Другие методы**

К дополнительным методам оценки макроциркуляции относятся реолимфовазография, электрогермометрия и тепловизионное исследование [1, 4].

Реолимфовазография характеризуется значительной погрешностью, поскольку результат зависит от объёма конечности, степени развития подкожной жировой клетчатки, температуры окружающей среды и психоэмоционального состояния пациента. Метод может быть рекомендован только для определения выраженности ангиоспазма при выполнении функциональных проб [17].

Электрогермометрия позволяет косвенно судить о состоянии гемодинамики и капиллярном кровообращении, однако достоверность результатов зависит от температуры окружающей среды, температуры тела, физического и психического состояния больного, контакта термодатчика с кожей [4, 8].

Тепловизионное исследование выявляет зоны термоасимметрии, методика проста и быстра, но мало объективна в выборе чёткой и точной границы трофических нарушений, что важно для выбора уровня ампутации [5].

Как отмечают Троицкая Н.И. и Шаповалов К.Г., ни один из методов оценки кровотока при синдроме диабетической стопы не является абсолютно безошибочным, поэтому для принятия решения о тактике лечения в большинстве случаев необходимо сопоставление результатов нескольких методов исследования [6].

**Полученные результаты**

Анализ литературных данных показал, что комплексная оценка макроциркуляции при СДС требует применения нескольких методов. Скрининговые методы (пальпация, ЛПИ) доступны, но имеют ограничения, особенно у пациентов с медиакальцинозом. УЗДС является наиболее доступным и информативным методом первичной диагностики, позволяющим визуализировать сосудистую стенку и оценивать гемодинамику. МРА и МСКТ-ангиография являются высокоинформативными, но дорогостоящими и не всегда доступными методами. РКА остаётся «золотым стандартом», но его инвазивность и риски ограничивают применение только случаями, требующими хирургической реваскуляризации [6, 17].

**Выводы**

1. Диагностика поражения магистральных артерий при синдроме диабетической стопы требует комплексного подхода с использованием нескольких методов исследования [6].
2. Скрининговые методы (пальпация пульсации, измерение ЛПИ) доступны, но имеют ограничения, особенно у пациентов с медиакальцинозом, что требует использования дополнительных методик.
3. Ультразвуковое дуплексное сканирование является наиболее доступным, безопасным и информативным методом первичной диагностики, позволяющим визуализировать сосудистую стенку и оценивать гемодинамические показатели.
4. Магнитно-резонансная и мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография являются высокоинформативными неинвазивными методами, но их применение ограничено стоимостью, доступностью и противопоказаниями.
5. Рентгеновская контрастная ангиография остаётся «золотым стандартом» диагностики, однако её инвазивность и риски ограничивают использование только случаями, требующими хирургической реваскуляризации.

**Заключение**

Современная диагностика макроциркуляторных нарушений при синдроме диабетической стопы располагает широким арсеналом методов – от простых скрининговых до высокотехнологичных визуализирующих. Оптимальный диагностический алгоритм должен учитывать клиническую ситуацию, доступность методов и показания к различным видам лечения. Ультразвуковое дуплексное сканирование является методом выбора для первичной диагностики и динамического наблюдения, а рентгеновская ангиография применяется при решении вопроса о хирургической реваскуляризации [17]. Комплексное применение методов оценки макро- и микроциркуляции позволяет получить наиболее полную картину состояния сосудистого русла и оптимизировать тактику лечения пациентов с СДС [6, 19, 20].

**Список литературы:**

1. Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю. Синдром диабетической стопы. – М. : МИА, 2013. – 304 с.
2. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 97-104.
3. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Гриценко В.А. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификация и лечение // Человек и его здоровье. – 2016. – № 1. – С. 69-78.
4. Дедов И.И., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Галстян Г.Р. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы. – М., 2014. – 17 с.
5. Артыкова Д.М., Шагазатова Б.Х., Урунбаева Д.А., Ишанкулова Н.Ф. Синдром диабетической стопы // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2015. – № 2. – С. 70-76.
6. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г. Методы исследования состояния макро- и микрокровотока при синдроме диабетической стопы // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 223-230.
7. Плеханов А.Н., Маркевич П.С. Синдром диабетической стопы: современные подходы к диагностике // Клиническая медицина. – 2014. – № 5. – С. 29-33.
8. Даниленко С.Ю., Маркевич П.С. Диагностика синдрома диабетической стопы // Вестник БГУ. – 2010. – № 12. – С. 271-276.
9. Бродский И.Н., Деев Р.В. Место ангиогенной терапии в программе лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей // Медицинский альманах. Хирургия. – 2013. – Т. 5, № 29. – С. 156-157.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015. – № 3. – С. 5-22.
11. Давиденко О.П. Синдром диабетической стопы. Его роль и место в современной диабетологии (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 5. – С. 1-10.
12. Ziegler D. Current concept in the management of diabetic polyneuropathy // Current Diabetic Reviews. – 2011. – Vol. 7, No. 3. – P. 208-220.
13. Грекова Н.М., Бордуновский В.Н. Хирургия диабетической стопы. – М. : Медпрактика, 2009. – 188 с.
14. Воротников А.А., Байрамкулов Э.Д., Душинский Р.В. Комплексный подход к лечению больных с синдромом диабетической стопы // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 2. – С. 70-72.
15. Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Поволяев А.В., Шевхужев З.А. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. – М. : Бином, 2013. – 208 с.

**УДК 616.379-008.64-06:575.17**

Михайличенко М.И.

# ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 (MMP9 8202A>G) ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В обзоре обобщены современные данные о роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9 8202A>G) в патогенезе синдрома диабетической стопы (СДС) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Рассмотрены структура и функции MMP9, её участие в ремоделировании внеклеточного матрикса, ангиогенезе и репарации тканей. Проведён критический анализ результатов исследований, включая работы, выполненные в Читинской государственной медицинской академии. Показано, что, несмотря на важную патофизиологическую роль MMP9 в развитии диабетических ангиопатий и нарушении заживления ран, результаты большинства исследований не подтверждают статистически значимой ассоциации полиморфизма MMP9 8202A>G с риском развития СДС. Обсуждаются возможные причины неоднородности данных и перспективы дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы; сахарный диабет 2 типа; полиморфизм; MMP9; матриксная металлопротеиназа 9; ремоделирование внеклеточного матрикса.

Mikhailichenko M.I.

# POLYMORPHISM OF THE MATRIX METALLOPROTEINASE 9 GENE (MMP9 8202A>G) IN DIABETIC FOOT SYNDROME: A LITERATURE REVIEW

***Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** The review summarizes current data on the role of the matrix metalloproteinase 9 gene polymorphism (MMP9 8202A>G) in the pathogenesis of diabetic foot syndrome (DFS) in patients with type 2 diabetes mellitus. The structure and functions of MMP9, its participation in extracellular matrix remodeling, angiogenesis and tissue repair are considered. A critical analysis of research results, including studies performed at Chita State Medical Academy, is presented. It is shown that, despite the important pathophysiological role of MMP9 in the development of diabetic angiopathies and impaired wound healing, the results of most studies do not confirm a statistically significant association of the MMP9 8202A>G polymorphism with the risk of DFS. Possible reasons for data heterogeneity and prospects for further research are discussed.

**Keywords:** diabetic foot syndrome; type 2 diabetes mellitus; polymorphism; MMP9; matrix metalloproteinase 9; extracellular matrix remodeling.

## Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из наиболее тяжёлых осложнений сахарного диабета (СД) 2 типа, развивающимся у 30–80% пациентов и занимающим ведущее место в структуре нетравматических ампутаций нижних конечностей. Послеоперационная летальность и 5-летняя смертность после ампутаций достигают 43–55% [1]. В патогенезе СДС ключевую роль играют диабетическая нейропатия, ангиопатия, иммунная дисфункция и нарушение процессов репарации тканей [2].

Одним из важнейших звеньев патогенеза СДС является нарушение баланса между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Этот процесс регулируется семейством матриксных металлопротеиназ (ММР) – цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать практически все компоненты ВКМ [3]. Среди них особое место занимает матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9, желатиназа В), которая участвует в деградации коллагена IV типа – основного компонента базальных мембран сосудов [4].

Нарушение регуляции активности MMP9 при СД может приводить к избыточной деградации ВКМ, дисфункции эндотелия, нарушению ангиогенеза и замедлению заживления трофических язв [5]. Генетическая предрасположенность, обусловленная полиморфизмами гена MMP9, может определять

индивидуальные различия в активности фермента и, следовательно, в риске развития СДС [6].

**Цель** – на основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы обобщить современные представления о роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9 8202A>G) в развитии синдрома диабетической стопы и оценить его клинико-диагностическую значимость.

**Методы исследования**

Проведён аналитический обзор научных публикаций за период 2015–2026 гг. в базах данных PubMed, eLibrary, Scopus и Google Scholar. Поиск осуществлялся, по ключевым словам: «matrix metalloproteinase 9», «MMP9 polymorphism», «diabetic foot syndrome», «diabetic foot ulcer», «матриксная металлопротеиназа 9», «полиморфизм», «синдром диабетической стопы». Отбирались полнотекстовые статьи, содержащие результаты исследований типа «случай–контроль», систематические обзоры и мета-анализы на русском и английском языках.

**Результаты и их обсуждение**

**Структура и функции матриксной металлопротеиназы 9**

Матриксные металлопротеиназы (ММР) представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в деградации компонентов ВКМ в физиологических и патологических процессах. ММР классифицируются по субстратной специфичности на коллагеназы, желатиназы, стромелизины и другие [7].

MMP9 (желатиназа В, 92-кДа коллагеназа IV типа) относится к группе желатиназ и является одним из наиболее изученных представителей семейства ММР. Она секретируется нейтрофилами, макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами и кератиноцитами в виде неактивного зимогена, который активируется протеолитическим расщеплением [8]. MMP9 способна расщеплять коллагены IV, V, VII, X и XIV типов, желатин, эластин, фибронектин, ламинин и другие компоненты ВКМ [4].

Физиологическая роль MMP9 заключается в участии в процессах эмбриогенеза, ангиогенеза, ремоделирования тканей, заживления ран и иммунного ответа [9]. В патологических условиях избыточная активность MMP9 способствует деградации ВКМ, нарушению целостности сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции и развитию фиброза [10].

**Роль MMP9 в патогенезе диабетических ангиопатий**

При СД наблюдается дисрегуляция активности MMP9. Гипергликемия, окислительный стресс и продукты гликирования (AGE) индуцируют экспрессию MMP9 в эндотелиоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов [5]. Это приводит к избыточной деградации коллагена IV типа – основного компонента сосудистых базальных мембран, что способствует повышению сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов и развитию атеросклеротических изменений [11].

Особое значение MMP9 имеет в процессе заживления трофических язв при СДС. В нормальных условиях MMP9 участвует в дебридменте раны, удалении денатурированных белков и создании условий для миграции кератиноцитов и фибробластов [9]. Однако при СД наблюдается дисбаланс между ММР и их тканевыми ингибиторами (TIMP), что приводит к избыточной протеолитической активности в раневом ложе, замедлению формирования грануляционной ткани и нарушению эпителизации [12].

Повышенный уровень MMP9 выявляется в тканях диабетических язв, а также в циркулирующей крови пациентов с СДС, что позволяет рассматривать MMP9 как потенциальный биомаркер тяжести и прогноза заболевания [13].

**Полиморфизм MMP9 8202A>G и его роль в развитии СДС**

Ген MMP9, кодирующий матриксную металлопротеиназу 9, локализован на хромосоме 20q13.12 и содержит 13 экзонов. В промоторной области гена идентифицировано несколько полиморфных локусов, среди которых особый интерес представляет однонуклеотидный полиморфизм 8202A>G (rs17576) [6].

Полиморфизм 8202A>G расположен в экзоне 6 гена MMP9 и приводит к замене аминокислоты (Q279R), что может влиять на структуру и каталитическую активность фермента [14]. По данным некоторых исследований, носительство аллеля G ассоциировано с повышенным уровнем MMP9 в плазме крови, что теоретически может усугублять деградацию ВКМ и способствовать развитию сосудистых осложнений [6].

Однако результаты эмпирических исследований неоднозначны. В работе Троицкой и соавт., выполненной на выборке из 397 пациентов (198 с СД и 199 с СДС), установлено, что частота

генотипов MMP9 8202A>G не имеет статистически значимых различий между группами. Гомозиготный генотип 8202AA встречался в 35,4% при неосложнённом СД и в 30,1% при СДС, гетерозиготный 8202AG – в 35,8% и 32,7%, мутантный 8202GG – в 28,8% и 37,2% соответственно. Отношение шансов для гетерозиготного генотипа составило 0,868 (95% CI 0,573–1,314), что не является статистически значимым ($\chi^2$=3,238, p=0,199) [15].

Эти данные согласуются с результатами других исследований. Ряд авторов также не выявил значимой ассоциации полиморфизма MMP9 8202A>G с риском развития СДС в различных популяциях [16]. В то же время, существуют работы, демонстрирующие связь данного полиморфизма с уровнем MMP9 в крови и активностью фермента, однако эта связь не всегда транслируется в повышенный риск развития клинических осложнений [6, 14].

По-видимому, вклад полиморфизма MMP9 8202A>G в индивидуальную предрасположенность к развитию СДС невелик и может модифицироваться другими факторами – степенью контроля гликемии, длительностью СД, наличием сопутствующей патологии, а также взаимодействием с другими генетическими вариантами [16].

**Полученные результаты**

Анализ литературных данных показал, что полиморфизм гена MMP9 8202A>G не является статистически значимым маркером риска развития синдрома диабетической стопы на современном уровне доказательств. Частота встречаемости генотипов MMP9 8202A>G не имеет достоверных различий между пациентами с СД и СДС ($\chi^2$=3,238, p=0,199) [15]. Несмотря на важную патофизиологическую роль MMP9 в процессах ангиогенеза, ремоделирования ВКМ и заживления ран, вклад конкретного полиморфизма 8202A>G в риск развития СДС остаётся недоказанным. При этом другие полиморфизмы генов, ассоциированных с гемостазом (ITGB3 1565T>C) и фолатным циклом (MTHFR 1298A>C), демонстрируют статистически значимую связь с развитием СДС [15].

**Выводы**

1. Полиморфизм гена матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9 8202A>G) не является статистически значимым маркером риска развития синдрома диабетической стопы на современном уровне доказательств.
2. Результаты исследований, выполненных на российской популяции, не подтверждают ассоциативной связи указанного полиморфизма с развитием СДС [15].
3. Отсутствие значимой ассоциации может быть обусловлено мультифакториальностью патогенеза СДС, компенсаторными механизмами регуляции активности MMP (в том числе системой TIMP), а также небольшим вкладом данного полиморфизма в общий риск.
4. Дальнейшие исследования с использованием крупных выборок, учётом этнических особенностей и анализа гаплотипов необходимы для уточнения роли полиморфизмов гена MMP9 в предрасположенности к СДС.
5. Наиболее перспективным направлением представляется исследование комбинаций полиморфизмов генов MMP и их взаимодействий с другими генетическими маркерами, а также изучение уровня MMP9 в крови и тканях в зависимости от генотипа.

**Заключение**

Проведённый обзор свидетельствует о том, что, несмотря на важную патофизиологическую роль MMP9 в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса, ангиогенеза и заживления ран, полиморфизм гена MMP9 8202A>G не является статистически значимым маркером риска развития синдрома диабетической стопы. Результаты исследований, включая работы, выполненные на российской популяции, не подтверждают его ассоциативной связи с СДС [15]. Дальнейшие исследования с использованием крупных выборок, учётом этнических особенностей и анализа гаплотипов необходимы для уточнения роли данного полиморфизма и других вариантов гена MMP9 в предрасположенности к этому тяжёлому осложнению сахарного диабета. Перспективным также является изучение уровня MMP9 в крови и тканях как потенциального биомаркера тяжести и прогноза СДС [5, 13].

**Список литература**

1. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы // Новости хирургии. – 2015. – № 1. – С. 97-104.

2. Надыбина М.Н., Демидова Т.Ю., Оболенский В.Н. Коморбидные аспекты синдрома диабетической стопы: эпидемиология, молекулярные механизмы и стратегии лечения // FOCUS Эндокринология. – 2026. – Т. 7, № 1. – С. 76-88.
3. Омельченко В.О., Летягина Е.А., Шевченко А.В. и др. Ассоциация полиморфизмов промоторных участков генов MMP2, MMP3 и MMP9 с факторами сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 1. – С. 109-118.
4. Семенов Е.И., Лепский В.В., Вербицкая Т.Г., Шнайдер С.А. Влияние генетического фактора на долгосрочность функционирования дентальных имплантов // Вестник стоматологии. – 2017. – № 2 (99). – С. 36-40.
5. Singh K., Agrawal N.K., Gupta S.K., et al. Association of matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism with diabetic foot ulcer // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. – 2020. – Vol. 40. – P. 97-102.
6. Zhang Z., Wu X., Cai J., et al. Association between MMP-9 gene polymorphism and risk of diabetic foot ulcer: a meta-analysis // Wound Repair Regen. – 2021. – Vol. 29, No. 3. – P. 412-419.
7. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 69, No. 3. – P. 562-573.
8. Vandooren J., Van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 2013. – Vol. 48, No. 3. – P. 222-272.
9. Caley M.P., Martins V.L., O'Toole E.A. Metalloproteinases and wound healing // Adv. Wound Care. – 2015. – Vol. 4, No. 4. – P. 225-234.
10. Chen Q., Jin M., Yang F., et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling // Mediators Inflamm. – 2013. – Vol. 2013. – P. 928315.
11. Tandara A.A., Mustoe T.A. MMP-9 and diabetic foot ulcers // Wound Repair Regen. – 2011. – Vol. 19, No. 2. – P. 135-142.
12. Lobmann R., Ambrosch A., Schultz G., et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45, No. 7. – P. 1011-1016.
13. Brandão M., et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in diabetic foot ulcers // J. Diabetes Res. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6594728.
14. Zhou J., et al. Association of MMP-9 gene polymorphism with risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis // J. Clin. Lab. Anal. – 2020. – Vol. 34, No. 8. – P. e23320.
15. Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Распространенность полиморфизмов генов факторов регуляции сосудистого тонуса, рецепторов тромбоцитов, ремоделирования сосудистой стенки и протромботических факторов при синдроме диабетической стопы // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 549-557.
16. Zhao J., Zhang L.X., Wang Y.T., et al. Genetic Polymorphisms and the Risk of Diabetic Foot: A Systematic Review and Meta-Analyses // International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2022. – Vol. 21, No. 4. – P. 574-587.

**УДК: 616-092:578.834.1**

Пехов И.А, Захаров Г.А., Гайдукова Т.В.

## ОТ ГИПОКСИИ К ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РОЛЬ МИОГЛОБИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

***ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита.***

**Резюме.** В работе представлен анализ роли миоглобина как ключевого маркера системного повреждения тканей и предиктора неблагоприятного исхода при тяжелой форме COVID-19. На основе ретроспективного анализа 96 клинических случаев установлено, что значительное повышение уровня миоглобина ассоциировано с высокой степенью тяжести по шкале SOFA, необходимостью инвазивной вентиляции легких и развитием дисфункции правых отделов сердца. Показано, что гипермиоглобинемия отражает глубинную патогенетическую связь между гипоксией, цитокиновым

штормом и полиорганной недостаточностью. Новизна исследования заключается в комплексной оценке прогностической значимости миоглобина в сопоставлении с эхокардиографическими и клинико-лабораторными данными, что позволяет рассматривать его как интегральный маркер тяжелого течения COVID-19.

**Ключевые слова:** миоглобин, COVID-19, полиорганная недостаточность, респираторная поддержка, дисфункция правых отделов сердца.

Pekhov I.A., Zakharov G.A., Gaydukova T.V.

## FROM HYPOXIA TO MULTIORGAN FAILURE: THE ROLE OF MYOGLOBIN IN THE PATHOGENESIS OF COVID-19

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

This study analyzes the role of myoglobin as a key marker of systemic tissue damage and a predictor of adverse outcomes in severe COVID-19. Based on a retrospective analysis of 96 clinical cases, it was established that a significant elevation of myoglobin is associated with high SOFA scores, the need for invasive mechanical ventilation, and the development of right heart dysfunction. Hypermyoglobinemia is shown to reflect the deep pathogenetic link between hypoxia, cytokine storm, and multiorgan failure. The novelty of this study lies in the comprehensive assessment of the prognostic significance of myoglobin in comparison with echocardiographic and clinical-laboratory data, allowing it to be considered an integrative marker of severe COVID-19.

**Keywords:** myoglobin, COVID-19, multiorgan failure, respiratory support, right heart dysfunction

**Введение**

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продемонстрировала сложность патогенетических механизмов, выходящих далеко за рамки классической респираторной патологии [1,2]. Одним из ключевых аспектов тяжелого течения заболевания является развитие системного воспалительного ответа, или «цитокинового шторма», который инициирует каскад повреждающих реакций в различных органах и тканях [3]. Традиционно миоглобин рассматривается в клинической практике как маркер повреждения миокарда или скелетной мускулатуры при травмах. Однако в структуре тяжелых респираторных инфекций его диагностический потенциал может быть значительно шире [4]. В условиях гипоксии, системного воспаления и прямого цитопатического действия вируса на мышечную ткань происходит массивная утечка миоглобина в системный кровоток [5]. Высвобождаясь в кровь, миоглобин оказывает прямое токсическое воздействие на почечные канальцы, способствуя развитию острого почечного повреждения, а также усугубляет дисфункцию сердечно-сосудистой системы, замыкая патологический круг полиорганной недостаточности [6]. Таким образом, уровень миоглобина может служить не просто лабораторным феноменом, а интегральным показателем, отражающим прогрессирование системного повреждения – от гипоксии к полиорганной недостаточности [7].

**Цель исследования**

Оценить прогностическую значимость уровня миоглобина как маркера тяжести течения и неблагоприятного исхода при COVID-19 в сопоставлении с данными эхокардиографии и традиционными клинико-лабораторными показателями.

**Материалы и методы**

Проведено одноцентровое обсервационное исследование с ретроспективным анализом клинико-лабораторных данных. Включены 96 взрослых пациентов с подтверждённым методом ОТ-ПЦР COVID-19, тяжёлым течением. Оценивались следующие показатели: уровень миоглобина, вид респираторной поддержки, балл по шкале SOFA, данные ЭхоКГ, исход госпитализации. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel. Для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ выполнен по методу Спирмена. ROC-анализ использован для определения пороговых значений и оценки диагностической эффективности миоглобина в прогнозировании летального исхода. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

**Результаты.**

Частота летальных исходов в когорте пациентов с COVID-19 составила 15,5%. Установлено, что уровень миоглобина у пациентов с неблагоприятным исходом был статистически значимо выше, чем у выписанных – в 5,5 раза ($p < 0,01$).

Выявлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем миоглобина и тяжестью состояния по шкале SOFA ($r = 0,78$; $p < 0,001$), а также с потребностью в инвазивной вентиляции легких ($r = 0,71$; $p < 0,01$). Пациенты, находившиеся на ИВЛ, имели средний уровень миоглобина в 46 раз выше, чем пациенты на масочной оксигенации или без кислородной поддержки (45230,4 ± 21340,6 против 980,5 ± 420,3 нг/мл). Эти данные подтверждают, что глубокая гипоксия является мощным триггером повреждения мышечной ткани и выброса миоглобина.

При анализе ЭхоКГ-данных установлено, что у пациентов с высоким уровнем миоглобина наблюдались статистически значимые изменения структурно-функциональных параметров сердца: снижение фракции выброса левого желудочка – в 1,2 раза ($p < 0,05$); повышение систолического давления в легочной артерии – в 1,6 раза ($p < 0,01$); увеличение размеров правого желудочка – в 1,2 раза ($p < 0,01$); увеличение размеров правого предсердия – в 1,3 раза ($p < 0,01$). Выявлена умеренная отрицательная корреляция между уровнем миоглобина и фракцией выброса левого желудочка ($r = –0,54$; $p < 0,05$), а также положительная корреляция с систолическим давлением в легочной артерии ($r = 0,67$; $p < 0,01$) и размерами правых отделов сердца ($r = 0,62$; $p < 0,01$). У пациентов с летальным исходом регистрировалось сочетание высокого миоглобина с признаками острого легочного сердца и систолической дисфункции правого желудочка.

**Выводы**

Миоглобин является критическим звеном в патогенезе тяжелых форм COVID-19, отражая переход от локальной гипоксии к системному повреждению и полиорганной недостаточности. Его уровень служит не только маркером повреждения мышечной ткани, но и интегральным предиктором тяжести состояния, потребности в респираторной поддержке и неблагоприятного исхода. Выявленная сильная корреляция между гипермиоглобинемией и дисфункцией правых отделов сердца позволяет рассматривать миоглобин как важный прогностический критерий развития острого легочного сердца и сердечно-сосудистой недостаточности.

**Список литературы:**

1. Гайдукова Т.В., Бурдиенко Т.О., Фефелова Е.В. и др. Некоторые показатели врождённого звена иммунной системы у пациентов с тяжёлой формой COVID-19 и их роль в развитии коагулопатии // Acta Biomedica Scientifica. – 2026. – Т. 11, № 2. – С. 118–128.
2. Шматов В.В., Михайлова Е.В. Рабдомиолиз при COVID-19 // Инфекционные болезни. – 2023. – № 4. – С. 109-113.
3. Поражение сердца при COVID-19: непосредственные и отдаленные наблюдения // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 5.
4. Zeng J.H., Wu W.B., Qu J.X., et al. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China // Infection. – 2020. – Vol. 48, No. 6. – P. 861-870.
5. Ma C., Tu D., Gu J., et al. The predictive value of myoglobin for COVID-19-related adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – 757799.
6. Sun X., Zhang H., Zhang M., et al. High myoglobin level as an independent risk factor for death in elderly patients with critical COVID-19 infection: a retrospective case-control study // BMC Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 24. – 842.
7. Wu W.B., Feng W.X., Feng C., et al. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China // Infection. – 2020. – Vol. 48, No. 6. – P. 861-870.

**УДК 616.153.478.6-008.61-092:612.017.1**

Решетникова С.С.

# ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ: СДВИГИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Гипергомоцистеинемия является независимым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. ГГЦ вызывает эндотелиальную дисфункцию, активацию гемостаза и хроническое воспаление.

В условиях ГГЦ изменяется субпопуляционный состав лимфоцитов: растёт число CD4+ и CD16+ (NK) клеток. Усиливается образование лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, что способствует тромбообразованию.

Иммунологические нарушения при ГГЦ носят системный характер и выходят за рамки сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова.** Гипергомоцистеинемия, лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, цитокины, иммунная дисрегуляция.

Reshetnikova S.S.

# IMMUNOPATHOLOGICAL MECHANISMS OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA: ALTERATIONS IN LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS AND CYTOKINE PROFILES

***Chita State Medical Academy, Chita***

**Abstract.** Hyperhomocysteinemia (HHC) is recognized as an independent modifiable risk factor for cardiovascular disease. HHC promotes endothelial dysfunction, activation of hemostasis, and chronic low-grade inflammation.

In the setting of HHC, significant shifts in lymphocyte subpopulations are observed, including elevated counts of CD4+ T-cells and CD16+ natural killer (NK) cells. Furthermore, the formation of lymphocyte–platelet aggregates is increased, thereby facilitating thrombus formation.

The immune alterations induced by HHC are systemic and extend beyond the scope of cardiovascular pathology.

**Keywords:** Hyperhomocysteinemia, lymphocyte–platelet aggregates, cytokines, immune dysregulation.

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) в настоящее время рассматривается как независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированный с развитием эндотелиальной дисфункции, атеротромботических осложнений и прогрессированием ишемической болезни сердца [1]. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования последних десятилетий убедительно демонстрируют, что повышение уровня гомоцистеина в плазме крови сопровождается комплексом патофизиологических сдвигов, затрагивающих систему гемостаза, иммунный ответ и функциональное состояние сосудистого эндотелия [2]. Вместе с тем, молекулярно-клеточные механизмы, опосредующие патогенное действие гипергомоцистеинемии, остаются предметом активного научного обсуждения.

Особый интерес представляет изучение влияния ГГЦ на иммунокомпетентные клетки, в частности на субпопуляционный состав лимфоцитов и профиль секретируемых цитокинов, а также на адгезивные свойства лейкоцитов, определяющие их способность к взаимодействию с сосудистой стенкой. Данные процессы лежат в основе формирования системного воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гиперкоагуляционных сдвигов, характерных для гипергомоцистеинемии. Настоящая статья представляет систематический анализ результатов исследований, посвященных изучению иммунопатологических аспектов гипергомоцистеинемии в экспериментальных моделях и клинических наблюдениях.

В работе Фефеловой Е.В. с соавторами представлены данные о количественных и качественных изменениях субпопуляционного состава лимфоцитов в условиях экспериментально индуцированной гипергомоцистеинемии [3]. Исследование продемонстрировало значительную перестройку

иммунной системы, проявляющуюся в дисбалансе основных субпопуляций Т-лимфоцитов. В частности, было установлено изменение соотношения CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ (цитотоксических Т-лимфоцитов), что свидетельствует о модуляции клеточно-опосредованного иммунного ответа. Авторами также отмечено повышение содержания NK-клеток (CD16+), обладающих цитотоксической активностью в отношении клеток-мишеней без предварительной сенсибилизации.

Особого внимания заслуживает феномен образования лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА), интенсивность которого возрастает при гипергомоцистеинемии [4]. Авторами установлено, что в общем пуле клеток здоровых доноров содержание ЛТА составляет 13 ± 1 %, однако при патологических состояниях, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, данный показатель существенно увеличивается. Показано, что с тромбоцитами преимущественно агрегируют Т-лимфоциты, несущие маркеры CD3+, CD4+ и CD16+. В качестве лигандов, обеспечивающих адгезию лимфоцитов к тромбоцитам, выступают молекулы межклеточной адгезии ICAM-1, экспрессируемые на поверхности клеточных мембран. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия представляет собой общебиологический процесс [5], однако при патологических состояниях формирующиеся агрегаты вовлекаются в патогенетические механизмы иммунных и гемостатических нарушений [6].

Активированные тромбоциты, адгезирующие к поврежденной сосудистой стенке, формируют связующий мост с лейкоцитами и рекрутируют их в зону повреждения, где они реализуют свои эффекторные функции.

Тромбоциты и лимфоциты взаимно регулируют свои функции. Так, белые кровянные тельца моделируют функцию лимфоцитов посредством прямого клеточного контакта и/или растворимых медиаторов, что усиливает адгезию и миграцию Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток и В-лимфоцитов. Кроме этого, они ослабляют секрецию цитокинов и иммуносупрессивные реакции Т-лимфоцитов, а также усиливают пролиферацию и цитотоксичность цитотоксических Т-лимфоцитов, способствуют изменению изотипов и продукции антител плазматическими клетками, снижают цитолитическую активность NK-лимфоцитов. С другой стороны, лимфоциты также могут регулировать агрегацию и секрецию тромбоцитов, а также эффекторную клеточную функцию тромбоцитов в иммунной защите [5].

При гипергомоцистеинемии этот каскад реакций приобретает патологическую персистенцию, способствуя хронизации воспалительного процесса и прогрессированию эндотелиального повреждения. Кроме того, активация лейкоцитов сопровождается высвобождением тканевого фактора и провоспалительных цитокинов, обладающих мощным повреждающим действием на ткани и сосудистую стенку [7].

Интегральным показателем функциональной активности иммунной системы является баланс цитокинов – биологически активных пептидов, обеспечивающих согласованное взаимодействие клеток иммунной, кроветворной, нервной и эндокринной систем [8]. Цитокины действуют на аутокринном, паракринном и эндокринном уровнях, реализуя широкий спектр иммунорегуляторных, провоспалительных и противовоспалительных эффектов.

При экспериментальной гипергомоцистеинемии наблюдается значительная перестройка цитокинового профиля, характеризующаяся смещением баланса в сторону провоспалительных медиаторов. В работах Фефеловой Е.В. и соавторов выявлено повышение продукции ключевых провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), а также хемокинов — макрофагального воспалительного белка (MIP-1), макрофагального хемоаттрактантного протеина (MCP-1), интерлейкина-8 (IL-8). Указанные молекулы играют критическую роль в рекрутировании лейкоцитов к очагу воспаления и их активации, а также в индукции и поддержании системного воспалительного ответа [9].

Цитокины выступают в качестве сигналов активации эндотелиальных клеток, индуцируя экспрессию адгезивных молекул и способствуя адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке. Важно отметить, что хемокины, такие как IL-8, способны связываться с глюкозамингликанами поверхности эндотелиальных клеток и оказывать прямое действие на «скользящие» лейкоциты, усиливая их адгезию и трансмиграцию. Провоспалительные цитокины также стимулируют NO-синтазу эндотелиальных клеток, однако при гипергомоцистеинемии, сопровождающейся окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, продукция оксида азота (NO) снижается, а синтез

вазоконстрикторных факторов возрастает.

Показано, что каскад сосудистых реакций в очаге воспаления инициируется активацией эндотелия под влиянием провоспалительных цитокинов и биологически активных веществ. Оксид азота, образующийся из L-аргинина под действием NO-синтазы в ответ на стимуляцию эндотелия IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF-α и IFN-γ, на начальных этапах воспаления выполняет защитную функцию, препятствуя сладжированию эритроцитов и внутрисосудистому свертыванию. Однако по мере прогрессирования гипергомоцистеинемии и усугубления эндотелиальной дисфункции продукция NO снижается, создавая благоприятные условия для вазоконстрикции, адгезии тромбоцитов и тромбообразования [10-11].

**Заключение**

Представленный анализ экспериментальных и клинических данных позволяет сформулировать следующие ключевые положения. Гипергомоцистеинемия индуцирует комплекс иммунопатологических нарушений, включающих дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов (повышение содержания CD4+, CD16+ клеток), усиление образования лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и изменение профиля секретируемых цитокинов с преобладанием провоспалительных медиаторов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, MIP-1, MCP-1).

Комплексный характер иммунологических нарушений при гипергомоцистеинемии определяет системность патологических изменений, затрагивающих не только сердечно-сосудистую систему, но и другие органы и ткани. Выявленные закономерности имеют важное клиническое значение, обосновывая целесообразность коррекции уровня гомоцистеина как компонента профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а также определяя перспективные направления дальнейших исследований в области иммунопатологии гипергомоцистеинемии.

**Список литературы:**


1. Li N, Cai X, Zhu Q, Yao X, Lin M, Gan L, Sun L, Yue N, Ren Y, Hong J, Ma Y, Wang R, Yili J, Luo Q. Association between Plasma Homocysteine Concentrations and the First Ischemic Stroke in Hypertensive Patients with Obstructive Sleep Apnea: A 7-Year Retrospective Cohort Study from China. Dis Markers. 2021 Sep 28;2021:9953858. doi: 10.1155/2021/9953858.
2. Nomura SO, Bhatia HS, Garg PK, Karger AB, Guan W, Cao J, Shapiro MD, Tsai MY. Lipoprotein(a), high-sensitivity c-reactive protein, homocysteine and cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Prev Cardiol. 2024 Dec 11;21:100903. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100903.
3. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Цыбиков Н.Н. Субпопуляции лимфоцитов и уровень цитокинов при экспериментальной гипергомоцистеинемии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 3. С. 336-338.
4. Фефелова Е.В. Изменение адгезивных свойств лейкоцитов под воздействием гипергомоцистеинемии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3 (73). С. 267-269.
5. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. J Leukoc Biol. 2008 May;83(5):1069-78. doi: 10.1189/jlb.0907615.
6. Zamora C, Cantó E, Vidal S. The Dual Role of Platelets in the Cardiovascular Risk of Chronic Inflammation. Front Immunol. 2021 Apr 1;12:625181. doi: 10.3389/fimmu.2021.625181.
7. Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Изместьев С.В. Дисфункция эндотелия при экспериментальной гипергомоцистеинемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60. № 3. С. 42-46.
8. Zhang Y, Guo D, Zhou Y, Wang C, Su G, Huang J, Wan Y, Zhang H, Wan H, Bo L, Zhang W. The dual balance of the cytokine network: key messengers of immune activation and triggers of cytokine storm. Biomark Res. 2026 Jun 12;14(1):73. doi: 10.1186/s40364-026-00948-6.
9. Фефелова Е.В., Изместьев С.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Мартынова А.В., Цыбиков Н.Н. Содержание цитокинов, циркулирующих эндотелиоцитов и аутоантител к альбумину, модифицированному гомоцистеином, у никотинзависимых лиц // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 22-24.
10. Фефелова Е.В., Изместьев С.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н., Дутова А.А., Бямбаагийн Ариунсанаа, Бородулина И.И. К патогенезу формирования гомоцистеином дисфункции эндотелия у никотинозависимых лиц // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 5 (140). С. 184-

188.
11. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Исакова Н.В., Изместьев С.В., Бикбаева М.В., Цыбиков Н.Н. Роль гипергомоцистеинемии в механизмах развития гиперкоагуляции у больных ИБС // Забайкальский медицинский вестник. 2019. № 2. С. 90-98.

**УДК 616.153.478.6-008.61:612.112.94**

Решетникова С.С.

## АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Адгезия лейкоцитов – многоступенчатый процесс, опосредованный молекулами адгезии, обеспечивающий миграцию клеток к очагам воспаления. При гипергомоцистеинемии адгезивные свойства лейкоцитов существенно возрастают, что является ключевым патогенетическим звеном сосудистых осложнений. Так, гомоцистеин усиливает экспрессию интегринов и селектинов на лейкоцитах и эндотелиоцитах, стимулирует высвобождение тканевого фактора, цитокинов, протеаз и оксидантов, повреждающих эндотелий. Это запускает каскад реакций, включающий гиперкоагуляцию, активацию тромбоцитов и образование лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. У пациентов с ИБС и никотиновой зависимостью гипергомоцистеинемия ассоциирована с повышением циркулирующих эндотелиоцитов, аутоантител к модифицированному альбумину и гиперкоагуляционными сдвигами. Нарушения носят системный характер.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, адгезия лейкоцитов.

Reshetnikova S.S.

## LEUKOCYTE ADHESIVE PROPERTIES IN HYPERHOMOCYSTEINEMIA

***Chita State Medical Academy, Chita***

**Abstract.** Leukocyte adhesion is a multistep process mediated by adhesion molecules, which ensures cell migration to sites of inflammation. In hyperhomocysteinemia, the adhesive properties of leukocytes are substantially enhanced, representing a key pathogenetic mechanism underlying vascular complications. Specifically, homocysteine upregulates the expression of integrins and selectins on leukocytes and endothelial cells, and stimulates the release of tissue factor, cytokines, proteases, and oxidants that damage the endothelium. This triggers a cascade of reactions, including hypercoagulation, platelet activation, and the formation of lymphocyte–platelet aggregates. In patients with coronary artery disease and nicotine dependence, hyperhomocysteinemia is associated with elevated levels of circulating endothelial cells, autoantibodies to modified albumin, and hypercoagulable shifts. These disturbances are systemic in nature.

**Keywords:** hyperhomocysteinemia, leukocyte adhesion.

Адгезия лейкоцитов определяется как процесс, при котором лейкоциты связываются с эндотелиальными клетками посредством специфических взаимодействий между молекулами адгезии, способствуя их перемещению к очагам воспаления и последующей экстравазации. Этот многоступенчатый механизм включает первоначальное перекатывание, опосредованное селектинами, и прочное прикрепление посредством интегринов и членов суперсемейства иммуноглобулинов [1].

Процесс адгезии необходим для опосредованной лейкоцитами цитотоксичности, фагоцитоза, хемотаксиса и индукции пролиферации и дифференцировки лимфоцитов. Он также участвует в миграции лимфоцитов в лимфоидные органы и миграции лейкоцитов из сосудистого русла во внесосудистые ткани [2].

Изменение адгезивных свойств лейкоцитов является ключевым патогенетическим звеном в развитии сосудистых осложнений при гипергомоцистеинемии. В работе Фефеловой Е.В. представлены экспериментальные данные, свидетельствующие о существенном повышении адгезивной активности лейкоцитов под воздействием гомоцистеина [3]. Активация лейкоцитов индуцирует высвобождение нейтрофилами, моноцитами и фибробластами значительного количества

тканевого фактора и цитокинов, обладающих повреждающим действием на ткани и сосуды [4-5].

Молекулярные механизмы усиления адгезии включают повышение экспрессии адгезивных молекул (интегринов, селектинов) на поверхности лейкоцитов и эндотелиоцитов, а также увеличение плотности лигандов для этих молекул. Воздействие на нейтрофилы посредством селектинов повышает их чувствительность к фактору активации тромбоцитов (PAF), что стимулирует высвобождение протеаз и оксидантов, усиливающих активацию и повреждение эндотелия. В результате запускается замкнутый каскад реакций, в котором повышение способности тромбоцитов к адгезии, агрегации и освобождению провоспалительных веществ сочетается с активацией лейкоцитов и выбросом из них прокоагулянтных факторов [6].

Дополнительное высвобождение тканевого фактора активированным эндотелием приводит к активации внешнего пути свертывания крови и выработке тромбина во всем внутрисосудистом пространстве. Тромбин, в свою очередь, выступает мощным стимулятором формирования фактора, активирующего тромбоциты, и усиливает образование лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [3]. Таким образом, повышение адгезивных свойств лейкоцитов при гипергомоцистеинемии не только способствует их миграции в сосудистую стенку и развитию атеросклеротического повреждения, но и индуцирует системную гиперкоагуляцию [7].

В патенте на способ определения адгезивных свойств лейкоцитов крови представлен метод количественной оценки экспрессии адгезивных молекул на лейкоцитах по индексу спонтанной адгезии, а также предложен параметр, отражающий эффект усиления адгезии под влиянием сывороточных факторов [8]. Данный методологический подход может быть применен для оценки адгезивного потенциала лейкоцитов при гипергомоцистеинемии, что позволит более точно характеризовать степень эндотелиальной дисфункции и риск тромботических осложнений.

Комплекс иммунологических и гемостазиологических нарушений, индуцированных гипергомоцистеинемией, находит клиническое подтверждение в исследованиях пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и никотиновой зависимостью. В работе Фефеловой Е.В. с соавторами показано, что у никотинзависимых лиц с повышенным уровнем гомоцистеина наблюдается увеличение содержания циркулирующих эндотелиоцитов – маркера десквамации эндотелиального слоя, а также повышение титров аутоантител к альбумину, модифицированному гомоцистеином. Обнаружение аутоантител к модифицированным белкам указывает на развитие аутоиммунных процессов, опосредованных посттрансляционными модификациями макромолекул под действием гомоцистеина [9].

У пациентов с ИБС гипергомоцистеинемия ассоциирована с развитием гиперкоагуляционных сдвигов, характеризующихся повышением уровня тканевого фактора, снижением активности антикоагулянтных систем и активацией тромбоцитарного звена гемостаза [10]. Эти изменения создают благоприятный фон для тромбообразования и прогрессирования атеротромботических осложнений. Важно подчеркнуть, что выявленные нарушения носят системный характер, затрагивая не только сердечно-сосудистую систему, но и другие органы и ткани.

В работе Цыбикова Н.Н. с соавторами экспериментально обоснована ключевая роль гипергомоцистеинемии в развитии эндотелиальной дисфункции. Авторы демонстрируют, что гомоцистеин индуцирует окислительный стресс в эндотелиальных клетках, нарушает синтез оксида азота, стимулирует экспрессию адгезивных молекул и способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Эти изменения лежат в основе структурно-функциональной перестройки сосудов, ведущей к развитию атеросклероза и его клинических проявлений [11].

Таким образом, повышение адгезивных свойств лейкоцитов при гипергомоцистеинемии является ключевым механизмом, опосредующим взаимодействие иммунокомпетентных клеток с эндотелиальной выстилкой сосудов и инициирующим каскад воспалительных и прокоагулянтных реакций. Активированные лейкоциты и тромбоциты формируют агрегаты, способствующие локальному и системному тромбообразованию, а также выделяют факторы, усиливающие эндотелиальное повреждение.

**Список литературы:**

1. Patarroyo M, Makgoba MW. Leucocyte adhesion to cells in immune and inflammatory responses. Lancet. 1989 Nov 11;2(8672):1139-42. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91498-0.

2. Steeber DA, Tedder TF. Adhesion molecule cascades direct lymphocyte recirculation and leukocyte migration during inflammation. Immunol Res. 2000;22(2-3):299-317. doi: 10.1385/IR:22:2-3:299.
3. Фефелова Е.В. Изменение адгезивных свойств лейкоцитов под воздействием гипергомоцистеинемии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 3 (73). С. 267-269.
4. Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Максименя М.В., Терешков П.П. Функциональные свойства фибробластов в культуре под действием различных концентраций гомоцистеина. Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14. № 4. С. 24-28.
5. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Максименя М.В., Цыбиков Н.Н. Экспрессия тканевого фактора моноцитами периферической крови под влиянием гомоцистеина и гомоцистеина-тиолактона. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. № S3 (67). С. 432-433.
6. Harjunpää H, Llort Asens M, Guenther C, Fagerholm SC. Cell Adhesion Molecules and Their Roles and Regulation in the Immune and Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2019 May 22;10:1078. doi: 10.3389/fimmu.2019.01078.
7. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Исакова Н.В., Изместьев С.В., Бикбаева М.В., Цыбиков Н.Н. Роль гипергомоцистеинемии в механизмах развития гиперкоагуляции у больных ИБС // Забайкальский медицинский вестник. 2019. № 2. С. 90-98.
8. Shkolovoy SV, Shkolovoy VV. Method of assay of peripheral blood cell adhesivity. Russia patent RU 2145084 C1. 2000 Jan 27.
9. Фефелова Е.В., Изместьев С.В., Терешков П.П., Дутов А.А., Мартынова А.В., Цыбиков Н.Н. Содержание цитокинов, циркулирующих эндотелиоцитов и аутоантител к альбумину, модифицированному гомоцистеином, у никотинзависимых лиц // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 22-24.
10. Фефелова Е.В., Изместьев С.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н., Дутова А.А., Бямбаагийн Ариунсанаа, Бородулина И.И. К патогенезу формирования гомоцистеином дисфункции эндотелия у никотинозависимых лиц // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 5 (140). С. 184-188.
11. Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Изместьев С.В. Дисфункция эндотелия при экспериментальной гипергомоцистеинемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60. № 3. С. 42-46.

**УДК: 616.216.1-002.2-006.55-07:577.175.6**

[1,2]Сердцев М.И., [2]Маниковская Т.М., [2]Егорова Е.В.,
[2]Терешков П.П., [2]Фефелова Е.В., [2]Цыбиков Н.Н.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПОЛИПОЗНОЙ ТКАНИ НОСА ПРИ TH2- И НЕ-TH2-ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

***[1]321 военный клинический госпиталь, Чита, Россия,***
***[2]Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.**

Проведён сравнительный анализ цитокинового профиля и клеточного состава полипозной ткани носа у 40 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, разделённых методом кластерного анализа на Th2-фенотип (группа 1) и не-Th2-фенотип (группа 2), в сравнении с контролем (n=20).

Установлено, что Th2-фенотип характеризуется значительным повышением уровней ИЛ-4, ИЛ-2 и ИФН-γ, а также выраженной эозинофильной инфильтрацией ткани.

Не-Th2-фенотип ассоциирован с повышением ФНО-α, хемокина CXCL-10 (IP-10), нейтрофилов и лимфоцитов при низком содержании эозинофилов.

В обеих полипозных группах отмечено сопоставимое повышение ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17А, что свидетельствует об активации общих провоспалительных механизмов, независимых от Th2-поляризации.

Гистологически выявлены гиперплазия респираторного эпителия и увеличение числа бокаловидных клеток в обеих группах, без межфенотипических различий.

Полученные данные демонстрируют принципиальные различия иммунопатогенеза Th2- и не-Th2-ассоциированного полипоза.

Выявленные закономерности обосновывают необходимость дифференцированного подхода к терапии ХПРС с учётом преобладающего фенотипа воспаления.

Результаты исследования могут служить основой для разработки персонализированных стратегий противовоспалительного лечения.

**Ключевые слова:** хронический полипозный риносинусит, Th2-фенотип, не-Th2-фенотип, цитокины, гистология, эозинофилы, нейтрофилы, интерлейкины, CXCL-10.

[1,2]Serdtsev M.I., [2]Manikovskaya T.M., [2]Egorova E.V., [2]Tereshkov P.P., [2]Fefelova E.V., [2]Tsybikov N.N.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF CYTOKINE PROFILE AND CELLULAR COMPOSITION OF NASAL POLYP TISSUE IN Th2 AND NON-Th2 PHENOTYPES OF CHRONIC POLYPOSIS RHINOSINUSITIS

*[1]321 Military Clinical Hospital, Chita, Russia,*
*[2]Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.**A comparative analysis of the cytokine profile and cellular composition of nasal polyp tissue was performed in 40 patients with chronic polyposis rhinosinusitis, divided by cluster analysis into Th2 phenotype (group 1) and non-Th2 phenotype (group 2), in comparison with controls (n=20).

It was found that the Th2 phenotype is characterized by a significant increase in IL-4, IL-2, and IFN-γ levels, as well as pronounced eosinophilic tissue infiltration.

The non-Th2 phenotype is associated with elevated TNF-α, the chemokine CXCL-10 (IP-10), neutrophils, and lymphocytes, with a low eosinophil count.

In both polyp groups, a comparable increase in IL-6, IL-8, and IL-17A was observed, indicating the activation of common pro-inflammatory mechanisms independent of Th2 polarization.

Histologically, respiratory epithelial hyperplasia and an increased number of goblet cells were revealed in both groups, with no interphenotypic differences.

The obtained data demonstrate fundamental differences in the immunopathogenesis of Th2- and non-Th2-associated polyposis.

The identified patterns justify the need for a differentiated approach to the therapy of chronic polyposis rhinosinusitis, taking into account the predominant inflammatory phenotype.

The results of the study may serve as a basis for the development of personalized anti-inflammatory treatment strategies.

**Keywords:** chronic polyposis rhinosinusitis, Th2 phenotype, non-Th2 phenotype, cytokines, histology, eosinophils, neutrophils, interleukins, CXCL-10.

Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) представляет собой гетерогенное воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, характеризующееся хроническим воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с образованием полипов [1]. В последние годы все большее внимание уделяется фенотипированию ХПРС на основе иммунологических механизмов, среди которых ключевое место занимает разделение на Th2-опосредованный (аллергический/эозинофильный) и не-Th2 (нейтрофильный/неэозинофильный) типы воспаления [2]. Понимание локальных иммунных механизмов, реализуемых в ткани полипов, является фундаментальной основой для разработки персонализированных подходов к терапии.

**Целью** настоящей работы явилось комплексное исследование цитокинового профиля и гистологических характеристик полипозной ткани у пациентов с Th2-фенотипом и не-Th2-фенотипом в сравнении с контрольной группой.

**Материалы и методы.**

В проспективное исследование было включено 40 пациентов с верифицированным диагнозом ХРСсНП (МКБ-10: J33.0-J33.9), находившихся на лечении в ЛОР-отделении ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита. Диагноз подтверждался данными эндоскопии носовой полости и

компьютерной томографии околоносовых пазух (КТ ОНП). Контрольную группу составили 20 пациентов без ХРСсНП и значимой сопутствующей патологии, оперированных по поводу септопластики. Медиана возраста в контрольной группе составила 44,0 [37,0; 54,0] года, в основной группе – 50,0 [43,5; 65,0] лет.

Критериями невключения в исследование являлись: возраст <18 или >80 лет; прием системных кортикостероидов в предшествующие 3 месяца; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); тяжелые психические расстройства; беременность и лактация; иммунодефицитные состояния; системные заболевания (саркоидоз, муковисцидоз, васкулиты); нестабильная сердечно-сосудистая патология; некомпенсированный сахарный диабет; ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты В и С; онкологические заболевания; декомпенсированная почечная или печеночная недостаточность.

Критериями исключения – отказ от участия в исследовании, отсутствие иммунокомпетентных клеток в тканях полипа при гистологическом исследовании (2 человека).

Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия 11 ноября 2020 года (№ 104) и соответствовало принципам Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, информированное согласие на участие в исследовании получено от всех включенных в исследование.

Все обследуемые пациенты были распределены по иммунным фенотипам методом кластерного анализа (k-means) на 2 группы: Кластер 1 (Th2-фенотип, группа 1), Кластер 2 (не Th2-фенотип, группа 2).

В гомогенатах полипозной ткани методом иммуноферментного анализа определяли концентрации интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерферона гамма (ИФН-γ) и хемокина CXCL-10 (IP-10) на проточном цитофлюориметре CytoFLEX LX (BeckmanCoulter, США). Гистологическое исследование включало подсчет общего числа клеток, нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, плазмоцитов, бокаловидных клеток на мм² ткани, а также измерение высоты респираторного эпителия. Статистическая обработка данных проводилась в программе Jamovi 2.3.28. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка. При распределении признаков, отличных от нормального, полученные данные представлялись в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп по одному количественному признаку проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий попарное сравнение проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони. Статистически значимыми считались различия при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

**Результаты.**

При оценке цитокинового спектра выявлены выраженные фенотипические различия. В группе 1 зафиксировано статистически значимое повышение концентрации ИЛ-4 по сравнению с контролем и группой 2 (таблица 1), что подтверждает доминирование Th2-ответа. Аналогично, уровень ИЛ-2 в группе 1 был значительно выше контроля, тогда как в группе 2 этот показатель не отличался от контрольных значений (рк-2=0,53).

Таблица 1

Цитокины гомогената полипозной ткани исследуемых групп

| Параметры исследования | Группа контроля, n=20 | Исследуемые группы | | Тестовая статистика | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Группа 1, | Группа 2, | Краскела-Уоллиса, | Манна-Уитни | |
| | | n=20 | n=20 | df=2 | | |
| | к | 1 | 2 | | Сравнение с группой контроля | Сравнение исследуемых групп |
| Интерлейкин 2, пг/мг ткани | 3,73 [3,62; 3,90] | 15,9 [13,80; 30,90] | 3,81 [3,68; 5,28] | H=35,240, **p<0,001.** | $U_{к-1}$=7,0, **$p_{к-1}$ <0,001;** $U_{к-2}$=95,0, $p_{к-2}$= 0,53. | $U_{1-2}$=168,5, **$p_{1-2}$**=0,98; |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Интерлейкин 4, пг/мг ткани | 8,27 [7,98; 8,48] | 59,4 [32,30; 108,00] | 9,4 [8,20; 19,10] | H=33,877, **p<0,001.** | $U_{к-1}$=1,0, $p_{к-1}$ **<0,001;** $U_{к-2}$=70,0, $p_{к-2}$ =0,094. | $U_{1-2}$=12,0, **$p_{1-2}$<0,001;** |
| Интерлейкин 6, пг/мг ткани | 17 [10,00; 20,00] | 97,7 [31,10; 175,00] | 92 [91,40; 143,00] | H=28,392, **p<0,001.** | $U_{к-1}$=6,0, $p_{к-1}$ **<0,001;** $U_{к-2}$=8,5, $p_{к-2}$ **<0,001.** | $U_{1-2}$=117,0, $p_{1-2}$=0,11; |
| Интерлейкин 8, пг/мг ткани | 13,00 [10,00; 19,00] | 215 [141,00; 339,00] | 80,7,00 [24,70; 173,00] | H=96,89, **p<0,001.** | $U_{к-1}$=3,5, $p_{к-1}$ **<0,001;** $U_{к-2}$=2,5, $p_{к-2}$ **<0,001.** | $U_{1-2}$=78,0, **$p_{1-2}$=0,004;** |
| Интерлейкин 17А, пг/мг ткани | 1,22 [1,16; 1,70] | 12,7 [11,60; 18,90] | 12,2 [11,20; 16,70] | H=28,595, **p<0,001.** | $U_{к-1}$=5,0, $p_{к-1}$ **<0,001;** $U_{к-2}$=6,5, $p_{к-2}$ **<0,001.** | $U_{1-2}$=146,0, **$p_{1-2}$**=0,48; |
| Фактор некроза опухоли альфа, пг/мг ткани | 4,04 [3,69; 4,38] | 3,97 [3,66; 8,16] | 14 [13,70; 15,20] | H=21,919, **p<0,001.** | $U_{к-1}$=120,5, $p_{к-1}$ =0,74; $U_{к-2}$=6,5, $p_{к-2}$ **<0,001.** | $U_{1-2}$=55,0, **$p_{1-2}$<0,001;** |
| Интерферон гамма, пг/мг ткани | 3,39 [3,10; 5,00] | 14,9 [13,10; 33,50] | 3,17 [3,04; 3,25] | H=35,519, **p<0,001.** | $U_{к-1}$=1,5, $p_{к-1}$ **<0,001;** $U_{к-2}$=77,0, $p_{к-2}$ =0,167. | $U_{1-2}$=2,0, **$p_{1-2}$<0,001;** |
| Хемокин CXCL-10 (IP-10), пг/мг ткани | 25,6 [23,20; 30,00] | 81 [47,90; 133,00] | 186 [145,00; 276,00] | H=28,879, **p<0,001.** | $U_{к-1}$=28,5, $p_{к-1}$ **=0,001;** $U_{к-2}$=1,0, $p_{к-2}$ **<0,001.** | $U_{1-2}$=59,0, **$p_{1-2}$<0,001;** |

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.
n – количество пациентов (абсолютные значения); p-уровень статистической значимости;
$p_{1-2}$ – между пациентами с Th2-фенотипом и не-Th2-фенотипом.

Уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 оказались повышенными в обеих исследуемых группах относительно контроля, однако максимальные значения ИЛ-8 наблюдались в группе 1. Концентрация ИЛ-17А была сопоставимо высокой в обеих полипозных группах и значимо превышала контроль, что указывает на активацию Th17-звена независимо от фенотипа. Обращает на себя внимание разнонаправленная динамика ФНО-α и ИФН-γ. В группе 1 уровень ФНО-α не отличался от контроля, тогда как в группе 2 он был резко повышен. Напротив, ИФН-γ был существенно выше контроля только в группе 1, а в группе 2 его уровень оставался в пределах нормы. Хемокин CXCL-10 (IP-10) демонстрировал наиболее высокие значения в Группе 2, значимо превышая как контроль, так и группу 1, что свидетельствует о выраженной активации Th1-ассоциированных хемокиновых путей при не-Th2 воспалении.

Анализ клеточного состава полипозной ткани выявил, что общее число клеток на мм² было многократно выше в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем (H=29,579, p<0,001), при этом между группами достоверных различий не обнаружено (p1-2=0,131).

Наиболее значимые фенотипические различия касались эозинофильной инфильтрации: в группе 1 число эозинофилов составило 150,00 [60,80; 240,00] против 1,00 [1,00; 1,00] в группе 2 (p1-2<0,001), что полностью соответствует Th2-фенотипу. В то же время число нейтрофилов было значимо выше в группе 2 (30,00 [20,00; 52,00]) по сравнению с группой 1 (12,00 [10,00; 15,00]), хотя различие не достигло пороговой значимости (p1-2=0,066).

Число лимфоцитов оказалось повышенным в обеих группах, но с преобладанием в группе 2 (200,00 [93,00; 302,00] против 90,00 [66,00; 155,00] в Группе 1, $p_{1-2}$<0,049). Количество плазмоцитов не различалось между группами и контролем (H=3,116, p=0,211). Число бокаловидных клеток и высота респираторного эпителия были значимо увеличены в обеих полипозных группах по сравнению с контролем (p<0,001 для всех сравнений), но межгрупповых различий не выявлено ($p_{1-2}$=0,17 и

$p_{1-2}$=0,27 соответственно), что указывает на общие гиперпластические изменения эпителия при полипозе.

**Обсуждение.** Полученные данные подтверждают фундаментальные различия в иммунопатогенезе Th2- и не-Th2-ассоциированного полипоза [3]. Группа 1 характеризуется классическим Th2-профилем: высокий ИЛ-4, эозинофилия, повышение ИФН-γ (что может отражать смешанный Th1/Th2 ответ на поздних стадиях) и отсутствие активации ФНО-α. Напротив, группа 2 демонстрирует провоспалительный Th1/Th17-паттерн с высокими уровнями ФНО-α, CXCL-10 и нейтрофильной инфильтрацией, при минимальном содержании эозинофилов.

Особого внимания заслуживает двунаправленное изменение ИФН-γ и ФНО-α: их противоположная динамика в группах может указывать на разные доминирующие пути активации макрофагов и цитотоксических лимфоцитов. Высокий уровень ИЛ-8 в обеих группах свидетельствует о выраженной нейтрофильной хемотаксической активности, однако в группе 1 она, вероятно, компенсируется эозинофильным компонентом.

Гистологические данные полностью коррелируют с цитокиновым профилем: Th2-фенотип ассоциирован с выраженной эозинофильной инфильтрацией, тогда как не-Th2 – с лимфоцитарно-нейтрофильным воспалением. Отсутствие различий по числу плазмоцитов и эпителиальным параметрам позволяет предположить, что гиперплазия эпителия и муцинозная метаплазия являются общими неспецифическими реакциями на хроническое воспаление, независимо от его иммунологической полярности [4].

**Выводы:**

Th2-фенотип ассоциирован с высоким содержанием ИЛ-4, ИЛ-2 и ИФН-γ, а также выраженной эозинофильной инфильтрацией.

Не-Th2-фенотип характеризуется повышением ФНО-α, CXCL-10, нейтрофилов и лимфоцитов при низком уровне эозинофилов.

ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17А повышены в обеих группах, что указывает на общие провоспалительные механизмы, независимые от Th2-поляризации.

Гиперплазия эпителия и увеличение числа бокаловидных клеток являются универсальными признаками полипоза, не связанными с конкретным иммунологическим фенотипом.

Полученные данные обосновывают необходимость дифференцированного подхода к противовоспалительной терапии ХПРС с учетом преобладающего типа иммунного ответа.

**Список литературы:**

1. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Утверждены Минздравом России. 2024. ID: 890_1. Доступно по ссылке: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-polipoznyi-rinosinusit-odobreny-minzdravom-rossii/ (дата обращения: 31.07.2026).
2. Маниковская Т.М., Егорова Е.В. Фенотипическая характеристика хронического полипозного риносинусита. Забайкальский медицинский вестник. 2024. № 1. С. 148-153. DOI: https://doi.org/10.52485/19986173_2024_1_148
3. Shah SA, Kobayashi M. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyp and a prominent T2 endotype. Heliyon. 2023 Aug 23;9(9):e19249. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19249.
4. Иванов М.О., Максименя М.В., Караваева Т.М., Фефелова Е.В., Егорова Е.В., Цыбиков Н.Н. Клинические и некоторые биохимические особенности риносинуситов различной этиологии. Вестник оториноларингологии. 2019. Т. 84. № 3. С. 41-45. DOI: 10.17116/otorino20198403141

**УДК 618.3:616.8-12-008.331.1-092**

Таскина Е.С., Цыбиков Н.Н., Кибалина И.В., Мудров В.А.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ ИНДЕКСОВ pTau-181/Aβ-1-42 И Aβ-1-42/pTau-181 ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Изучена диагностическая точность индексов фосфорилированного тау-белка-181 к

амилоиду-β-1-42 (pTau-181/Aβ-1-42) и Aβ-1-42/pTau-181 для определения тяжёлой преэклампсии. В исследование включено 184 беременные: контроль (n=46), гестационная артериальная гипертензия (n=46), умеренная (n=46) и тяжёлая (n=46) преэклампсия. Установлено, что индекс pTau-181/Aβ-1-42 обладает более высокой дискриминативной способностью (AUC=0,935; 95% CI: 0,900–0,971; p<0,001) по сравнению с обратным отношением. Оптимальное пороговое значение ≥0,224 обеспечивает чувствительность 93,5% и специфичность 80,4%.

**Ключевые слова:** преэклампсия; pTau181; Aβ1-42; нейродегенерация.

Taskina E.S., Tsybikov N.N., Kibalina I.V., Mudrov V.A.

## COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF DIAGNOSTIC ACCURACY OF pTau-181/Aβ-1-42 AND Aβ-1-42/pTau-181 INDEXES IN PREECLAMPSIA

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** The diagnostic accuracy of phosphorylated tau protein-181 to amyloid-β-1-42 (pTau-181/Aβ-1-42) and Aβ-1-42/pTau-181 indices for detecting severe preeclampsia was studied. The study included 184 pregnant women: control (n=46), hypertensive disorders (n=46), moderate (n=46) and severe preeclampsia (n=46). The pTau-181/Aβ-1-42 index demonstrated high discriminative ability (AUC=0.935; 95% CI: 0.900–0.971; p<0.001) compared to the inverse ratio. The optimal cutoff ≥0.224 provided sensitivity of 93.5% and specificity of 80.4%.

**Key words:** preeclampsia; pTau181; Aβ1-42; neurodegeneration.

Преэклампсия (ПЭ) остаётся одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, встречаясь у 2-8% беременных [1]. Патогенез ПЭ сложен и включает генерализованную эндотелиальную дисфункцию, иммунные нарушения, хроническую воспалительную реакцию и ишемию жизненно важных органов, включая головной мозг [2]. Одним из наиболее опасных осложнений ПЭ является поражение центральной нервной системы, проявляющееся отёком головного мозга, эклампсией, инсультом и синдромом задней обратимой лейкоэнцефалопатией [3].

В последние годы активно изучаются церебральные биомаркеры, отражающие повреждение нейронов, астроцитов и глиальных клеток. Наибольший интерес представляют фосфорилированный по треонину 181 тау-белок (pTau-181) и β-амилоид 1-42 (Aβ1-42) – ключевые маркёры нейродегенеративных процессов [4]. При ПЭ выявлена повышенная концентрация pTau-181 и Aβ1-42 в сыворотке крови, что может свидетельствовать о нарушении баланса этих пептидов вследствие хронической церебральной ишемии и эндотелиальной дисфункции [5]. Ряд авторов рассматривает ПЭ как модель «ускоренного патологического старения мозга» [6].

Однако большинство исследований оценивали абсолютные концентрации маркёров по отдельности. В то же время соотношение pTau-181/Aβ1-42 и обратное отношение Aβ1-42/pTau-181 могут давать более полную информацию о балансе процессов нейродегенерации и регенерации. На сегодняшний день сравнительная диагностическая ценность этих двух расчётных индексов для выявления тяжёлой ПЭ остаётся не в полной мере изученной.

**Цель исследования** – провести сравнительную оценку диагностической точности индексов pTau-181/Aβ1-42 и Aβ1-42/pTau-181 для выявления тяжёлой ПЭ.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное поперечное исследование с включением 184 беременных, поступивших в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» за период 2024-2026 гг. Критерии включения: возраст старше 18 лет, одноплодная беременность, срок гестации ≥34 недель, наличие информированного согласия. Критерии исключения: гемолитическая болезнь и генетические аномалии плода, хроническая артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, сахарный диабет 1, 2 типа или инсулинозависимый гестационный диабет, любые инфекционные, аутоиммунные и онкологические патологии, а также нейродегенеративные, сосудистые или инфекционные поражения головного мозга в анамнезе.

Участницы разделены на 4 группы исследования: группа 0 (контроль, n=46) – нормальная беременность без сопутствующих осложнений и заболеваний; группа 1 (n=46) – гестационная артериальная гипертензия; группа 2 (n=46) – умеренная ПЭ; группа 3 (n=46) – тяжёлая ПЭ. Возраст

участниц составил 29 [23; 34] лет, срок гестации – 38,9 [37,3; 39,5] недели.

Материалом для исследования служила сыворотка венозной крови. Концентрации pTau-181 и Aβ1-42 определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка проведена с использованием IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., США). Ввиду отклонения распределения признаков от нормального во всех группах, данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Межгрупповое сравнение выполняли с помощью критерия Краскела-Уоллиса (H-тест). При обнаружении значимых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест). Учитывая множественность сравнений применяли поправку Бонферрони: уровень значимости для каждого попарного теста устанавливали равным 0,0083. Для оценки диагностической точности проведён ROC-анализ с расчётом площади под кривой (AUC), 95% доверительных интервалов (метод Делонга), чувствительности, специфичности, положительной (PPV) и отрицательной (NPV) прогностической ценности. Оптимальный порог определён по максимуму индекса Юдена (J = чувствительность + специфичность – 1). Корреляционный анализ выполнен методом Спирмена.

**Результаты.** Показатели Aβ1-42/pTau181 и pTau181/Aβ1-42 у пациенток с гестационной артериальной гипертензией и умеренной ПЭ не отличались от контроля (для гестационной артериальной гипертензии: U = 975,5; p = 0,519 и U = 973,0; p = 0,507 соответственно; для умеренной ПЭ: U = 1014,0; p = 0,731 и U = 1014,0; p = 0,731 соответственно). У беременных с тяжелой ПЭ соотношения Aβ1-42/pTau181 была ниже контрольной на 1,5 (95% CI: 1,2–1,8) абсолютные единицы, а для pTau181/ Aβ1-42, напротив, выше контрольной 0,087 (95% CI: 0,069–0,104) абсолютные единицы (U = 100,0; p < 0,001 и U = 100,0; p < 0,001 соответственно). В таблице 2 представлен анализ значимости различий изучаемых индексов маркеров нейродегенерации в сыворотке крови между группами исследования.

Таблица 1

Оценка значимости различий изучаемых индексов маркеров нейродегенерации в исследуемых группах, (Me [Q1; Q3])

| **Параметры** | **Контрольная группа (n=46)** | **ГАГ (n=46)** | **УПЭ (n=46)** | **ТПЭ (n=46)** | **Тестовая статистика** |
|---|---|---|---|---|---|
| Aβ1-42/ pTau181 | 5 [4,6; 5,6] | 5 [4,5; 5,5] | 5 [4,5; 5,6] | 3,5 [3,1; 4,0] | H=75,1, df=3, p<0,001 |
| pTau181/ Aβ1-42 | 0,2 [0,17; 0,21] | 0,2 [0,18; 0,22] | 0,2 [0,18; 0,22] | 0,28 [0,25; 0,32] | H=75,0, df=3, p<0,001 |

**Примечание.** ГАГ – гестационная артериальная гипертензия, УПЭ – умеренная преэклампсия, ТПЭ –тяжелая преэклампсия, Aβ1-42 – amyloid-beta 42 (амилоид-бета 42); pTau181 – threonine-181 phosphorylated Tau (фосфорилированный по треонину 181 тау-белок)

Оба индекса продемонстрировали высокую диагностическую значимость, однако индекс pTau-181/ Aβ1-42 показал несколько более высокую площадь под ROC-кривой (AUC=0,935) по сравнению с обратным отношением (AUC=0,929). При пороговом значении ≥0,224 чувствительность индекса pTau-181/Aβ1-42 составила 93,5%, специфичность – 80,4%, что позволяет рекомендовать его в качестве дополнительного лабораторного критерия тяжёлой ПЭ.

Таблица 2.

Результаты ROC-анализа диагностической значимости клинико-лабораторных параметров и индексов маркеров нейродегенерации для прогнозирования тяжелой преэклампии

| Показатель | pTau-181/Aβ1-42 | Aβ1-42/pTau-181 |
|---|---|---|
| AUC [95% CI] | 0,935 [0,900–0,971] | 0,929 [0,892–0,966] |
| p-value | <0,001 | <0,001 |
| Пороговое значение | ≥0,224 | ≤4,46 |
| Чувствительность, % [95% CI] | 93,5 [82,1–98,6] | 91,3 [79,2–97,5] |
| Специфичность, % [95% CI] | 80,4 [71,2–87,8] | 82,6 [73,6–89,5] |
| PPV, % | 61,4 | 63,6 |

| | | |
|---|---|---|
| NPV, % | 97,4 | 96,8 |
| Диагностическая точность, % | 83,7 | 84,8 |

**Примечание.** AUC – площадь под ROC-кривой, PPV – прогностическая ценность положительного результата, NPV – прогностическая ценность отрицательного результата, Aβ1-42 – амилоид-бета 42, pTau181 – фосфорилированный по треонину 181 тау-белок

Выводы

1. Индекс pTau-181/Aβ1-42 и обратный индекс Aβ1-42/pTau-181 являются значимыми диагностическими маркёрами тяжёлой ПЭ ($p<0,001$ для обоих).
2. Индекс pTau-181/Aβ1-42 обладает более высокой дискриминативной способностью (AUC=0,935) и при пороговом значении ≥0,224 достигает чувствительности 93,5% и специфичности 80,4%, по сравнению с обратным отношением, что делает его предпочтительным для выявления тяжёлой формы ПЭ.
3. Полученные результаты обосновывают целесообразность включения индекса pTau-181/Aβ1-42 в комплекс лабораторной диагностики тяжёлой ПЭ после подтверждения данных на независимых когортах.

**Список литературы:**

1. Hypertensive disorders of pregnancy / P. Wu, M. Green, J.E. Myers // BMJ. – 2023. – Vol. 381. – P. e071653. – DOI 10.1136/bmj-2022-071653. – URL: https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37391211/ (date of the application: 13.06.2026).
2. The Pathophysiological, Genetic, and Hormonal Changes in Preeclampsia: A Systematic Review of the Molecular Mechanisms / Y.T. Chiang, K.M. Seow, K.H. Chen // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25 (8). – P. 4532. – DOI 10.3390/ijms25084532. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38674114/ (дата обращения: 13.06.2026).
3. Neuropathophysiology of preeclampsia and eclampsia: A review of cerebral hemodynamic principles in hypertensive disorders of pregnancy / V. Mahendra, S.L. Clark, M.S. Suresh // Pregnancy Hypertension. – 2021. – Vol. 23. – P. 104–111. – DOI 10.1016/j.preghy.2020.10.013. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310389/ (дата обращения: 13.06.2026).
4. Cellular and pathological functions of tau / C. Parra Bravo, S.A. Naguib, L. Gan // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2024. – Vol. 25 (11). – P. 845–864. – DOI 10.1038/s41580-024-00753-9. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39014245/ (дата обращения: 13.06.2026).
5. The association between mean arterial pressure and memory decline in preeclampsia patients: a mediation analysis of serum amyloid-β 1-42 and phosphorylated tau 181 / T. Chen, Y. Wang, K. Wang [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 26 (1). – P. 76. – DOI 10.1186/s12884-025-08553-5. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41421976/ (дата обращения: 13.06.2026).
6. Preeclampsia and its relationship to pathological brain aging / A.A. Testo, C. McBride, I.M. Bernstein [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2022. – Vol. 13. – P. 979547. – DOI 10.3389/fphys.2022.979547. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36324311/ (дата обращения: 13.06.2026).

**УДК: 616-092:612.017**

Цыбиков Н.Н.

## ЛОКАЛЬНЫЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ИММУНОТРОМБОЗ СЛИЗИСТЫХ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Описывается новая концепция физиологического локального иммунотромбоза слизистых как эволюционно закреплённого механизма врождённого иммунитета. На примере инфекции COVID-19 демонстрируются тяжёлые и фатальные последствия нарушения регуляции локального иммунотромбоза.

**Ключевые слова:** мукозальный иммунитет; система гемостаза; слизистые оболочки; иммунотромбоз

Tsybikov N.N.

# LOCAL PHYSIOLOGICAL IMMUNOTROMBOSIS OF THE MUCOSA

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** A new concept is described regarding the physiological local immunothrombosis of mucous membranes as an evolutionarily conserved mechanism of innate immunity. Using COVID-19 infection as an example, the severe and fatal consequences of the dysregulation of local immunothrombosis are demonstrated.

**Key words:** mucosal immunity; hemostasis system; mucous membranes; immunothrombosis

Накопленные к настоящему времени литературные данные и собственные наблюдения позволяют внести в классическую парадигму гемостаза совершено новый взгляд о физиологичности (норме) локального иммунотромбоза в слизистых оболочках организма. В наших исследованиях было показано, что доступные секреты слизистых здоровых людей (смешанная слюна, десневая жидкость, назальный секрет, слеза, цервикальная жидкость) обладают достаточно высокой тромбопластической активностью, что проявлялось сокращением клотинговых тестов (время рекальцификации, АЧТВ, кефалиновое время) цитратных тест-плазм in vitro [3,4]. Высокое содержание тканевого фактора в секретах было подтверждено иммунохимическими технологиями (ИФА, аффинная хроматография, иммуногистохимия). Затем было установлено, что названные секреты здоровых людей содержат более высокие концентрации провоспалительных цитокинов, нежели чем в сыворотке крови [5,15]. Названные факты легли в основу представления о сопряженности иммунных и гемостатических реакций с формированием физиологического иммунотромбоза как нового звена врожденного иммунитета слизистых организма. Было поставлено под сомнение устоявшее представление о том, что иммунотромбоз является только патофизиологическим явлением. Действительно, слизистые оболочки – это место первого контакта микробиоты внешней среды с организмом, где перманентно, на протяжении всего онтогенеза реализуются реакции местной резистентности. Локальный физиологический иммунотромбоз, сопровождающийся эффектом «фибринового блока» в микрососудах слизистых, существенный механизм, препятствующей диссеминации микрофлоры. Более того, фибрин, образованный непосредственно в мукозе ограничивает подвижность микробов, тем самым облегчая их киллинг. Фибринообразование происходит известными реакциями, триггерами которых являются PAMPs микробиоты с одной стороны и PRR-рецепторы иммуноцитов с другой. Активируются моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелий, тромбоциты с последующим включением каскада внутриклеточных сигнальных путей, включая инфламмасомный и STING-опосредованный пути, с последующей секрецией тканевого фактора и активацией внешнего пути коагуляции. Серьезный вклад в этот процесс вносят нейтрофильные ловушки (NETs), которые активирует оба пути генерации тромбина [9]. В мукозе формируются иммунные комплексы, в основном представленные цитокинами и аутоантителами к ним, которые инициируют внутренний путь коагуляции [5,15]. В реакциях фибринообразования на слизистых включается альтернативные механизмы, описанные в последние годы. Так открыт фибриногеноподобный белок 2, который по сути своей представляет неклассическую протромбиназу и способен переводить протромбин в тромбин самостоятельно [8]. Описаны и другие неклассические активаторы протромбина, например гингипаины, выделяемые P.gingivalis [6]. Существуют не протеолитические, а конформационные пути активации протромбина. Таким свойством обладают некоторые белки золотистого стафилококка например – коагулаза, которая реализует механизм «молекулярной сексуальности», когда N-концевой пептид этого белка вставляется в активационную полость протромбина и таким образом переводит протромбин в тромбин [7]. Связывающий фактор фон Виллебранда белок золотистого стафилококка также способен конформационным образом активировать протромбин [13].

Таким образом, на слизистых в месте контакта внешней микробиоты с организмом, наряду с известными механизмами резистентности, направленными на элиминацию микробиоты, реализуются описываемые механизмы локального физиологического микротромбоза, как нового звена врожденного иммунитета. В это понятие включаются не только микротромбозы кровеносных и лимфатических сосудов слизистой и создание «фибринового блока», а также другие процессы, направленные на усиление реакций врожденного и адаптивного иммунитета. Фибрин образуется и

непосредственно в секретах слизистой и его функцией является формирование биопленки, где фиксированные бактерии являются постоянным антигенным стимулом для врожденного и адаптивного звеньев иммунитета. Более того, тромбин и другие сериновые протеазы системы коагуляции в мукозе активируют PARs- рецепторы иммуноцитов, что повышает эффективность как афферентных, так и эфферентных звеньев иммунного ответа.

Признание феномена «физиологического локального иммунотромбоза» приводит к постановке другого вопроса – может ли этот механизм регулировать общий гемостатический потенциал организма? На наш взгляд, безусловно, да. Существует несколько механизмов реализации этого процесса. Перманентный иммунотромбоз сдвигает баланс про- и антикоагулянтных соединений в организме, что не может не найти отражения в общем гемостазе. Совершено не исключен вариант резорбции активных факторов свертывания из мукозы в лимфу и затем в кровь, что сопровождается повышением коагуляционного потенциала в системном кровотоке. Не случайно малый круг кровообращения в норме является самым гиперкоагуляционным в организме, т.к. легкие первые капиллярный орган на пути венозной крови, в которую впадает лимфа через грудные лимфатические протоки. Иммуноциты, активированные в мукозе через PARs-рецепторы тромбином и другими сериновыми протеазами, мигрируя по всему кровотоку постоянно секретируют тканевой фактор. Не исключено, что описанные выше белки, способные не протеолитическим способом активировать протромбин в мукозе, также резорбируются в системный кровоток и реализуют свою функцию уже в крови. В зоне локального мукозного иммунотромбоза формируются избыточное количество естественных антикоагулянтов (физиологический иммунотромбоз в мукозе находится под строгим контролем антикоагулянтов), которые также резорбируются в системный кровоток и вносят свою лепту в регуляцию общих гемостатических реакций. Совершено не исключено, что компоненты нейтрофильных ловушек, сформированные в мукозе, также резорбируются в кровоток и лимфоток и приводят к повышению общего гемокоагуляционного потенциала. Перечень реакций, объединяющих локальный иммунотромбоз и общий гемокоагуляционный потенциал и регулирующую роль первого является далеко не финальным.

Каким же образом физиологический (полезный) иммунотромбоз в слизистых становится патологическим и более того, фатальным, как показал опыт COVID-19? Репликация вируса COVID-19 в слизистые носоглотки в течении инкубационного периода приводит к срыву контроля над физиологическим локальным иммунотромбозом. Причиной этого явления становится безудержная активация иммуноцитов с гиперпродукцией цитокинов и тканевого фактора, бесконтрольная генерация сериновых протеаз системы коагуляции. Основными триггерами последующих событий становятся Ха и IIа. Локально, в мукозе, в первую очередь, происходит истощение антикоагулянтов – тромбомодулина, протеина С, белка S , антитромбина III [2]. Основной орган-мишень при COVID-19 легкие, т.к. в малом круге кровообращения максимальная концентрация активных факторов, транспортированных через лимфоток из мукозы. Вообще возможность переноса про- и антикоагулянтов через лимфоток в кровь ранее нами неоднократно рассматривалась в различных экспериментальных моделях. В лимфатических и кровеносных сосудах легких формируются микротромбозы с формированием клиники дыхательной недостаточности [1].

При поступлении больных в реанимационное отделение гепаринотерапия оказывается малоэффективной, т.к. тромбозы уже произошли. Фокус терапии должен смещаться в сторону тромболитических процедур и таргетной ингибиции Ха и IIа факторов. Мощным профилактическим средством коагулопатий явилось бы использование аэрозольных форм гепарина, вводимых непосредственно в верхние дыхательные пути в период пандемии инфекций, подобных COVID-19. Сегодня в эксперименте исследуются новые ингаляционные формы антикоагулянтов, таких как ривароксабан, рекомбинантный антитромбин и тканевой активатор плазминогена [10,11,12,14].

Таким образом, представленные данные позволяют пересмотреть догму о тромбообразовании как исключительно патологическим феномене. На наш взгляд, локальный иммунотромбоз слизистых оболочек является эволюционно закрепленным физиологически необходимым механизмом врожденного иммунитета, обеспечивающим барьерную функцию, антимикробную защиту и модуляцию местного иммунного ответа. Этот процесс находится под жестким контролем антикоагулянтных систем, а его срыв, как показано на примере COVID-19, лежит в основе тяжелых коагулопатий и полиорганных поражений. Признание физиологической роли мукозного тромбоза

открывает новые стратегии и терапии инфекционно-ассоциированных тромботических осложнений, в частности через ранние применения ингаляционных антикоагулянтов, фибринолитиков и таргетное ингибирование ключевых сериновых протеаз. Дальнейшие исследования должны уточнить количественный вклад локального иммунотромбоза в системный гемостаз и разработать клинические критерии перехода физиологического процесса в патологический.

**Список литературы:**


1. Кузник, Б.И. Свертываемость и фибринолитическая активность лимфы при различных патологических состояниях (обзор собственных данных и данных литературы) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – Т. 57. – №. 1. – С. 99-108.
2. Кузник, Б.И. Полипотентные механизмы регуляции системы гемостаза и тромбообразования при COVID-19. / Б.И. Кузник, Е.В. Ройтман, Н.Н. Цыбиков [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2023; 2: С. 67-89. doi:10.25555/THR.2023.2.1062
3. Цыбиков, Н.Н. Коагулирующие и фибринолитические свойства назального секрета у больных хроническими риносинуситами / Н.Н. Цыбиков, Е.В. Егорова, М.О. Иванов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – №. 4. – С. 87-93.
4. Цыбиков, Н.Н. Роль мукозального иммунитета в формировании общей резистентности и гемостаза организма / Н. Н. Цыбиков, Е. В. Фефелова, Е. В. Егорова [и др.] // II ежегодная Научная сессия ФГБОУ ВО ЧГМА : Сборник научных трудов, Чита, 04 октября 2023 года. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2023. – С. 166-167.
5. Цыбиков, Н.Н. Уровень цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови и назальном секрете при хроническом полипозном риносинусите / Н.Н. Цыбиков, Е.В. Егорова, Е.В. Пруткина, Р.П. Свирский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №. 1. – С. 67-69.
6. Chen W. A. et al. Local and systemic effects of Porphyromonas gingivalis infection //Microorganisms. – 2023. – Т. 11. – №. 2. – P. 470.
7. Francis D. et al. Secretory proteins in the orchestration of microbial virulence: The curious case of Staphylococcus aureus //Adv Protein Chem Struct Biol. – 2023. – Т. 133. – С. 271-350.
8. Fu L., Liu Z., Liu Y. Fibrinogen-like protein 2 in inflammatory diseases: A future therapeutic target // International Immunopharmacology. – 2023. – Т. 116. – С. 109799.
9. Gould T. J. et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2014. – Т. 34. – №. 9. – С. 1977-1984.
10. Gram J. et al. Inhalation/intravenous recombinant tissue plasminogen activator and inhaled heparin in a patient with acute respiratory distress syndrome //Fibrinolysis and Proteolysis. – 1999. – Т. 13. – №. 4-5. – P. 209-212.
11. Juschten J. et al. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients—an updated systematic review of preclinical and clinical studies //Annals of translational medicine. – 2017. – Т. 5. – №. 22. – P. 444.
12. Kim Y. J. et al. Preparation of carrier-free inhalable dry powder of rivaroxaban using two-step milling for lung-targeted delivery //Pharmaceutics. – 2025. – Т. 17. – №. 5. – P. 634.
13. Kroh H. K., Panizzi P., Bock P. E. Von Willebrand factor-binding protein is a hysteretic conformational activator of prothrombin //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – Т. 106. – №. 19. – P. 7786-7791.
14. Shute J. K. Heparin, low molecular weight heparin, and non-anticoagulant derivatives for the treatment of inflammatory lung disease //Pharmaceuticals. – 2023. – Т. 16. – №. 4. – P. 584.
15. Tsybikov N. N. et al. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis //Allergy & Asthma Proceedings. – 2015. – Т. 36. – №. 6. – С. 473.

**UDC: 616.72-002:612.017.1:599.323.4**

Md Mozahid Ansari, Bayaskhalanova Ts.B., Obydenko V.I.

## CYTOKINE STATUS IN EXPERIMENTAL ADJUVANT-INDUCED AND COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS IN RATS: A LITERATURE REVIEW

***Индия, Chita State Medical Academy, Chita, Russia***

**Abstract.** This review summarizes the features of cytokine status in experimental adjuvant-induced arthritis (AIA) and collagen-induced arthritis (CIA) in rats. Both models are characterized by activation of pro-inflammatory mechanisms and increased production of TNF-α, IL-1β, and IL-6. However, they differ in initiating factors, the relative contribution of innate and adaptive immunity, the kinetics of cytokine production, and the severity of tissue lesions. In AIA, inflammation is predominantly related to the strong stimulation of the immune system by complete Freund's adjuvant. CIA is characterized by a more pronounced antigen-specific response against type II collagen, involving T lymphocytes, B lymphocytes, antibodies, macrophages, and cytokine networks. The available data indicate that the arthritis model, disease stage, and biological material sampled should be considered when interpreting cytokine measurements.

**Keywords:** adjuvant-induced arthritis; collagen-induced arthritis; rats; cytokines; TNF-α; IL-1β; IL-6; IL-17.

Мд Мозахид Ансари, Баясхаланова Ц.Б., Обыденко В.И.

## ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АДЪЮВАНТ-ИНДУЦИРОВАННОМ И КОЛЛАГЕН-ИНДУЦИРОВАННОМ АРТРИТЕ У КРЫС: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

***Индия, ФГБОУ ВО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России, Чита, Россия***

**Резюме.** В данном обзоре обобщены особенности цитокинового статуса при экспериментальном адъювант-индуцированном артрите (АИА) и коллаген-индуцированном артрите (КИА) у крыс. Обе модели характеризуются активацией провоспалительных механизмов и повышением продукции TNF-α, IL-1β и IL-6. Однако они различаются по инициирующим факторам, относительному вкладу врожденного и адаптивного иммунитета, кинетике продукции цитокинов и выраженности тканевых повреждений. При АИА воспаление преимущественно связано с мощной стимуляцией иммунной системы полным адъювантом Фрейнда. Для КИА характерен более выраженный антиген-специфический ответ против коллагена II типа с участием Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, антител, макрофагов и цитокиновых сетей. Имеющиеся данные указывают на то, что при интерпретации результатов измерения цитокинов следует учитывать модель артрита, стадию заболевания и исследуемый биологический материал.

**Ключевые слова:** адъювант-индуцированный артрит; коллаген-индуцированный артрит; крысы; цитокины; TNF-α; IL-1β; IL-6; IL-17.

Rheumatoid arthritis is a chronic immune-mediated inflammatory disease in which persistent synovial inflammation is accompanied by progressive cartilage damage and bone destruction. Cytokines play a central role in its pathogenesis. They regulate intercellular communication, leukocyte recruitment, macrophage activation, synoviocyte proliferation, and inflammatory tissue remodeling.

Experimental arthritis models are widely used to investigate the mechanisms of joint inflammation and to evaluate candidate antiarthritic agents at the preclinical stage. Among the most commonly used rat models are adjuvant-induced arthritis (AIA) and collagen-induced arthritis (CIA). Although both models reproduce important manifestations of inflammatory joint disease, they differ in their mechanisms of induction and in the relative contribution of specific immune pathways and cytokines [1, 2]. **The aim of this review** was to summarize the current evidence on cytokine status in experimental adjuvant-induced and collagen-induced arthritis in rats.

Adjuvant-induced arthritis is one of the most extensively studied models of chronic immune-mediated joint inflammation. The classical model is induced by administration of complete Freund's adjuvant, which

contains mycobacterial components. These components initiate a strong innate immune response followed by systemic inflammatory activation.

The cytokine response in AIA is dynamic and changes during disease progression. Szekanecz et al. demonstrated increased production of TNF-α, IL-1β, IL-6, and several chemokines in serum and joint tissues of rats with adjuvant-induced arthritis. TNF-α and IL-1β were especially prominent during the early and active inflammatory phases, whereas IL-6 showed a greater increase at later stages. Local IL-1β concentrations were associated with pathological changes in the synovium, supporting the role of this cytokine in joint inflammation and tissue damage.

The serum cytokine profile observed in rats with experimental AIA also indicates marked systemic inflammatory activation. Compared with intact animals, statistically significant increases were detected in CCL2, IL-10, IL-1α, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-17A, and IL-6. The greatest increases were observed for CCL2, which rose 21.5-fold, IL-6, which rose 10-fold, IL-1α, which rose 9.4-fold, and IL-10, which rose 9.3-fold. IFN-γ, TNF-α, IL-1β, and IL-17A increased by 3.7-fold, 2.1-fold, 2.3-fold, and 2.2-fold, respectively. CXCL1 showed only a trend toward elevation, while IL-18 did not differ significantly from the values in intact rats.

A substantial increase in CCL2 suggests activation of the monocyte–macrophage axis and enhanced recruitment of monocytes to inflammatory sites. Elevated IFN-γ reflects the involvement of a Th1-mediated response, whereas increased IL-17A indicates activation of Th17-associated mechanisms. The simultaneous elevation of TNF-α, IL-1α, IL-1β, and IL-6 characterizes a pronounced pro-inflammatory cascade that may sustain synovitis and contribute to cartilage and bone damage.

Collagen-induced arthritis is induced by immunization with type II collagen, usually in the presence of an adjuvant. In contrast to AIA, CIA has a more pronounced antigen-specific immune component directed against structural components of articular cartilage.

The pathogenesis of CIA involves both cellular and humoral immune mechanisms. T lymphocytes, B lymphocytes, antibodies, macrophages, and synovial cells participate in the development of inflammation. Their interaction promotes cytokine production, activation of inflammatory cells, synovitis, cartilage destruction, and bone damage [2, 4].

The cytokines most commonly involved in CIA include TNF-α, IL-1β, IL-6, and IL-17. TNF-α and IL-1β activate inflammatory cells and synoviocytes, thereby amplifying local tissue injury. IL-6 supports systemic and local inflammation, while IL-17 promotes neutrophil recruitment, activation of synovial cells, and bone-resorptive processes. An important feature of CIA is that the cytokine response depends not only on adjuvant-mediated inflammatory stimulation but also on the adaptive immune response to type II collagen.

Both experimental models are characterized by activation of pro-inflammatory pathways. TNF-α, IL-1β, and IL-6 participate in the development of joint inflammation in both AIA and CIA. Nevertheless, the presence of shared cytokines does not imply identical pathogenetic mechanisms. The intensity and duration of cytokine production, the time to peak concentration, tissue distribution, and interaction with regulatory pathways are all important.

In AIA, cytokine production is strongly shaped by the nonspecific immune stimulation caused by mycobacterial components of complete Freund's adjuvant. Consequently, this model generally produces severe and relatively reproducible inflammatory lesions. In CIA, inflammation is additionally maintained by an adaptive immune response directed against type II collagen, resulting in a more antigen-specific immunological profile.

Comparative studies of experimental arthritis models have shown that AIA generally produces more severe and consistent inflammatory lesions, whereas the structural and immunological characteristics of CIA resemble several features of human rheumatoid arthritis more closely. The selected model can influence not only the severity of inflammation but also the apparent response to pharmacological interventions [2, 5].

Therefore, the differences between AIA and CIA should not be interpreted solely in terms of the presence or absence of a particular cytokine. More informative parameters include the relative cytokine concentrations, the balance between pro-inflammatory and regulatory mediators, the time of sample collection, and the source of biological material, such as serum, synovial tissue, or synovial fluid.

Cytokine status in experimental arthritis is not static. During the early phase, mediators that initiate inflammation and support migration of inflammatory cells to the affected tissues are activated. During established inflammation, cytokines that maintain the activity of macrophages, T lymphocytes, and

synoviocytes become increasingly important. At later stages, the relative balance of mediators may change because of regulatory and reparative mechanisms.

In AIA, TNF-α and IL-1β are particularly important during the early and active phase, whereas IL-6 may become more prominent later in the disease course. Thus, results obtained at different time points should not be compared directly without considering the disease stage. Apparent differences between AIA and CIA may reflect not only the model itself but also unequal duration or severity of inflammation at the time of assessment.

For comparative studies, it is important to standardize the time of biological sample collection, induction protocol, animal species and sex, measured cytokine panel, and laboratory method. Simultaneous measurement of the same mediators in serum and joint tissues makes it possible to distinguish systemic changes from local inflammatory events.

A comprehensive cytokine assessment is particularly informative. Measurement of a single mediator may not adequately characterize the inflammatory response. For example, elevated CCL2 may reflect activation of the monocyte–macrophage axis; increased IFN-γ may indicate a Th1 response; and increased IL-17A may indicate involvement of Th17 cells. Evaluation of these indicators together with TNF-α, IL-1β, and IL-6 provides a more complete characterization of the immunopathogenesis of experimental arthritis.

**Conclusion.** Adjuvant-induced arthritis and collagen-induced arthritis in rats are informative models for investigating the mechanisms of immune-mediated inflammatory joint disease. Both models involve activation of pro-inflammatory cytokines, particularly TNF-α, IL-1β, and IL-6, but they differ in initiating mechanisms and the nature of the immune response.

In AIA, the principal driver is strong nonspecific immune stimulation caused by components of complete Freund's adjuvant. In CIA, this process is supplemented by an antigen-specific immune response to type II collagen involving T and B lymphocytes, antibodies, and macrophages. In the serum of rats with AIA, the most pronounced changes were observed for CCL2, IL-6, IL-1α, IL-10, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, and IL-17A.

Consequently, interpretation of cytokine status should take into account not only whether a mediator is elevated but also its concentration, the stage of disease, tissue localization, and relationship with other components of the immune response. Further direct comparative studies using identical time points and the same cytokine panel are necessary for a more precise characterization of differences between adjuvant-induced and collagen-induced arthritis.

**References**

1. Bendele A. Animal models of rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2001;1(4):377–385.
2. Jaffee BD, et al. Rodent preclinical models for developing novel antiarthritic molecules: comparative biology and preferred methods for evaluating efficacy. *Arthritis Research & Therapy.* 2011.
3. Szekanecz Z, Halloran MM, Volin MV, Woods JM, Strieter RM, Haines GK III, Kunkel SL, Burdick MD, Koch AE. Temporal expression of inflammatory cytokines and chemokines in rat adjuvant-induced arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2000;43(6):1266–1277. doi:10.1002/1529-0131(200006)43:6<1266::AID-ANR9>3.0.CO;2-P.
4. Larsson P, Kleinau S, Holmdahl R, Klareskog L. Homologous type II collagen-induced arthritis in rats: characterization of the disease and demonstration of collagen-reactive T cells in the arthritic joints. *Scandinavian Journal of Immunology.* 1990;31(4):503–513.
5. Wong H, Liu L, Ouyang W, Deng Y, Wright MR, Hop CECA. Exposure-effect relationships in established rat adjuvant-induced and collagen-induced arthritis: a translational pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2019;369(3):406–418. doi:10.1124/jpet.118.255562.
6. Stolina M, Bolon B, Middleton S, et al. The evolving systemic and local biomarker milieu at different stages of disease progression in rat adjuvant-induced arthritis. *Journal of Clinical Immunology.* 2009;29:158–174. doi:10.1007/s10875-008-9238-8.

7. Tsybikov NN, Fefelova EV. *Pathological Physiology of Inflammation: Study Guide.* Chita: Chita State Medical Academy; 2020. 156 p

Ntatang Lekpa Wadian

## PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS AND SERUM ERYTHROPOIETIN LEVELS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

***Cameroon***

**Abstract.** Introduction. Arterial hypertension (AH) remains a leading cause of cardiovascular morbidity and mortality worldwide. Renal damage as a target organ in AH is accompanied by chronic hypoxia, which stimulates excessive production of erythropoietin (EPO), potentially contributing to secondary erythrocytosis and impaired blood rheology.

**Objective.** To study the levels of major blood cells and serum erythropoietin in patients with essential arterial hypertension at different stages of the disease.

**Materials and Methods.** The study included 60 male patients with essential AH stage I–III (mean age 47±11.5 years), divided into three groups of 20 individuals each according to AH stage, blood pressure level, and cardiovascular risk. The control group comprised 20 apparently healthy subjects. EPO levels were measured by flow cytometry. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney U test and Spearman's correlation analysis.

**Results.** The red blood cell count was highest in patients with AH stage III – $5.6\pm0.51\times10^{12}$/L ($p=0.00001$). Serum erythropoietin levels increased 2.98-fold compared to controls (554.97±21.19 pg/mL vs. 186.64±72.57 pg/mL; $p=0.000001$). White blood cell counts, platelet counts, and erythrocyte sedimentation rate did not differ significantly between groups.

**Conclusion.** Progression of essential AH is associated with a stage-dependent increase in erythropoietin and red blood cell counts, likely related to renal tissue hypoxia due to vascular injury. These changes may contribute to further target organ dysfunction through impaired blood rheology. Our findings justify further prospective studies to evaluate the prognostic value of erythropoietin as a biomarker of renal involvement and cardiovascular risk in AH.

**Keywords:** essential arterial hypertension, erythropoietin, erythrocytes, hemoglobin, blood cells, hypertension stages, renal hypoxia, cardiovascular risk.

Нтатанг Лекпа Вадиан

## ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И УРОВЕНЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

***Камерун***

**Резюме.** Введение. Артериальная гипертензия (АГ) остаётся ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всём мире. Поражение почек как органа-мишени при АГ сопровождается хронической гипоксией, стимулирующей избыточную продукцию эритропоэтина (ЭПО), что может способствовать развитию вторичного эритроцитоза и ухудшению реологических свойств крови.

**Цель.** Изучить содержание основных форменных элементов крови и уровень эритропоэтина в сыворотке крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией на разных стадиях заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов мужского пола с эссенциальной АГ I–III стадии (средний возраст 47±11,5 лет), разделённых на три группы по 20 человек в зависимости от стадии, степени АГ и сердечно-сосудистого риска. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. Уровень ЭПО определяли методом проточной цитометрии. Статистическая обработка выполнена с использованием критерия Манна–Уитни и корреляционного анализа Спирмена.

**Результаты.** Количество эритроцитов было максимальным у пациентов с АГ III стадии – $5{,}6\pm0{,}51\times10^{12}$/л ($p=0{,}00001$). Содержание эритропоэтина в сыворотке крови увеличилось в 2,98 раза по сравнению с контролем (554,97±21,19 pg/ml против 186,64±72,57 pg/ml; $p=0{,}000001$). Уровни

лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ статистически значимо не различались между группами.

**Заключение.** Прогрессирование эссенциальной АГ сопровождается стадийно-зависимым повышением уровня эритропоэтина и содержания эритроцитов, что, вероятно, связано с гипоксией почечной ткани вследствие её сосудистого повреждения. Выявленные изменения могут способствовать дальнейшей дисфункции органов-мишеней за счёт ухудшения реологических свойств крови. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших проспективных исследований для оценки прогностической значимости эритропоэтина как биомаркера поражения почек и сердечно-сосудистого риска при АГ.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, эритропоэтин, эритроциты, гемоглобин, форменные элементы крови, стадии гипертензии, гипоксия почек, сердечно-сосудистый риск.

**Introduction.** Arterial hypertension (AH) remains one of the leading causes of mortality and disability worldwide, occupying a leading position in the structure of cardiovascular pathology [1]. According to the World Health Organization, the prevalence of AH among the adult population reaches 30–45%, and with population aging and the increasing number of risk factors, this figure continues to rise steadily [2]. Despite significant advances in pharmacotherapy, blood pressure control remains insufficient in a considerable proportion of patients, which determines a high risk of life-threatening complications – myocardial infarction, ischemic and hemorrhagic stroke, chronic heart failure, and end-stage renal disease.

Target organ damage plays a special role in AH progression, with the kidneys playing a key role not only as a target but also as an active participant in the pathogenesis of the disease [3]. Chronic renal tissue hypoxia, developing as a result of structural remodeling of intrarenal vessels, endothelial dysfunction, and impaired autoregulation of renal blood flow, triggers a cascade of adaptive and pathological responses. One of the central among them is the stimulation of erythropoietin (EPO) synthesis by interstitial fibroblasts of the renal cortex. EPO, being the main humoral regulator of erythropoiesis, enhances proliferation and differentiation of erythroid progenitors in the bone marrow, which under physiological conditions is aimed at compensating for tissue hypoxia.

However, in long-standing AH, excessive EPO production may acquire a pathological character, contributing to the development of secondary erythrocytosis [4]. An increase in red blood cell count and hemoglobin leads to increased blood viscosity, aggregation of formed elements, slowing of capillary blood flow, and aggravation of hypoperfusion of target organs. This vicious circle – hypoxia → EPO hyperproduction → erythrocytosis → increased viscosity → further microcirculatory impairment – represents an important but insufficiently studied link in the progression of hypertensive damage.

Furthermore, recent years have seen emerging data on the pleiotropic effects of erythropoietin, including its influence on inflammatory responses, apoptosis, angiogenesis, and oxidative stress, which expands the traditional understanding of its role exclusively as a regulator of red blood cells [5]. In this regard, a comprehensive study of the relationship between AH stage, blood cell content, and serum erythropoietin levels is not only of academic interest but also has direct clinical significance for risk stratification and the search for potential therapeutic targets.

**Objective.** To study the levels of major blood cells and serum erythropoietin in patients with essential arterial hypertension at different stages of the disease.

**Materials and Methods.** The study included 60 patients with essential arterial hypertension stage I–III, male, non-smokers, with a mean age of 47±11.5 years. Exclusion criteria were: presence of secondary arterial hypertension, acute and chronic kidney disease of other etiology, blood disorders including any anemias, and oncological pathology. Subjects were divided into 3 groups depending on the stage of AH, blood pressure elevation grade, and cardiovascular risk group: group 1 – patients with AH stage I, grade 1 hypertension, risk 1–2 (n=20); group 2 – patients with AH stage II, grade 2–3 hypertension, risk 3 (n=20); group 3 – patients with AH stage III, grade 2–3 hypertension, risk 4 (very high risk with CHF functional class I–II by NYHA) (n=20). The control group consisted of 20 apparently healthy individuals matched for age and sex, with no history of cardiovascular disease including AH. The study was conducted at the Road Clinical Hospital at Chita-2 Station of Russian Railways. All studies were performed with informed consent of the subjects after signing a voluntary informed consent form. Inpatient examination of all patients was performed according to a unified algorithm, which included standard clinical laboratory tests and

echocardiography. Erythropoietin levels were determined by flow cytometry (Human Growth Factor Panel (13-plex) with Filter Plate, USA). Statistical processing of the obtained results was performed using IBM SPSS Statistics software. The nonparametric Mann–Whitney U test was used to assess the significance of the results. Correlations were evaluated using Spearman's method. Statistical significance was set at $p<0.05$.

**Results.** Red blood cell counts were significantly different in all subjects compared to controls and were highest in patients with AH stage III – $5.6\pm0.51\times10^{12}$/L ($p=0.00001$). At the same time, only a tendency toward an increase was observed in hemoglobin levels. Total white blood cell and platelet counts, as well as erythrocyte sedimentation rate according to complete blood count, did not differ significantly between the study groups. Serum erythropoietin levels increased 2.98-fold compared to healthy controls: 554.97±21.19 pg/mL vs. 186.64±72.57 pg/mL ($p=0.000001$).

In the present study, we found that patients with essential arterial hypertension exhibit a stage-dependent increase in red blood cell and hemoglobin levels, reaching maximum values in patients with AH stage III, high blood pressure elevation, and very high cardiovascular risk (with CHF functional class I–II by NYHA). The most notable finding was an almost threefold increase in serum erythropoietin levels in patients with stage III compared to controls (554.97±21.19 pg/mL vs. 186.64±72.57 pg/mL, $p=0.000001$), indicating marked activation of the humoral regulation of erythropoiesis as the disease progresses.

Our data are consistent with the results of a number of international and domestic studies demonstrating a positive correlation between AH severity, the degree of renal involvement, and erythropoietin levels. For instance, studies by I.Z. Ben-Dov and colleagues have shown that even a moderate increase in EPO levels in hypertensive patients is associated with more pronounced left ventricular remodeling and an increased risk of cardiovascular events [6]. The mechanism of this phenomenon is attributed not so much to the direct cardiotoxic effect of EPO, but to its indirect influence through increased hematocrit and blood viscosity, as well as activation of endothelin-1 and other vasoconstrictor factors.

Of particular interest is the fact that in our study, the increase in red blood cell count was not accompanied by a statistically significant increase in hemoglobin in some subgroups, which may reflect a disturbance in the relationship between the quantitative and qualitative adequacy of erythrocytes. It is possible that long-term hypoxia and oxidative stress in patients with advanced AH lead to the accumulation of erythrocytes with altered membrane properties and reduced oxygen-carrying capacity, which requires further investigation including markers of iron metabolism such as ferritin, transferrin, and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC).

Interestingly, total white blood cell and platelet counts, as well as erythrocyte sedimentation rate, did not show statistically significant differences between groups. This may indicate that at this stage of the disease, the systemic inflammatory response is not a dominant factor, or its influence is masked by more pronounced hemorheological changes [7]. However, one cannot exclude that with longer duration of AH or with the addition of other metabolic disorders (diabetes mellitus, obesity), the contribution of the inflammatory component may become more prominent.

Our findings on the stage-dependent increase in erythropoietin and erythrocytes prompt a re-evaluation of the concept of the "vicious circle" in hypertension. The kidneys, being both a target organ and a source of erythropoietin, under conditions of chronic ischemia trigger a mechanism that ultimately exacerbates microcirculatory disorders and enhances hypoxic damage to the kidneys themselves, as well as to the heart and brain. This makes the erythropoietin axis a potential target for therapeutic intervention – perhaps not in terms of its complete blockade, but in the context of correcting renal hemodynamics and improving tissue oxygen status.

From a clinical perspective, our results justify the need for regular monitoring not only of traditional red blood cell parameters but also of erythropoietin levels in patients with AH, especially when transitioning to more advanced stages of the disease. This may facilitate more accurate risk stratification and personalized therapy, including early prescription of nephroprotective agents (e.g., ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers) that can improve renal blood flow and potentially reduce pathological EPO stimulation.

**Study limitations.** It should be noted that renal function (eGFR, creatinine, microalbuminuria) was not assessed in this study, which limits the ability to directly compare erythropoietin levels with the degree of renal dysfunction. Furthermore, the lack of longitudinal follow-up does not allow us to determine whether hypererythropoietinemia is a predictor of further progression of target organ damage or simply a marker of

already established injury. Additionally, patients with anemia were not included, which makes the sample more homogeneous but does not reflect the full clinical spectrum of AH, where anemia often accompanies the later stages of the disease.

**Conclusion.** Thus, the results of this study indicate that the progression of essential arterial hypertension is accompanied by a significant increase in serum erythropoietin levels and red blood cell counts, which is likely related to renal tissue hypoxia due to vascular damage. These changes may contribute to further target organ dysfunction by impairing blood rheology and microcirculation. Our findings warrant further prospective studies to clarify the prognostic significance of erythropoietin as a biomarker of renal damage and cardiovascular risk in AH.

**References**

1. Goorani S, Zangene S, Imig JD. Hypertension: A Continuing Public Healthcare Issue. Int J Mol Sci. 2024 Dec 26;26(1):123. doi: 10.3390/ijms26010123.
2. Kario K., Okura A., Hoshide S., Mogi M. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. Hypertens. Res. 2024;47:1099–1102. doi: 10.1038/s41440-024-01622-w.
3. Chazova I.E., Kislyak O.A., Podzolkov V.I., Bragina A.E., Sivakova O.A., Solntseva T.D., Elfimova E.M., Valieva Z.S., Fomin V.V., Mironova O.Yu. Arterial hypertension and chronic kidney disease: a consensus on patient management. Systemic Hypertension. 2023;20(1):5-19. https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-5-19
4. Gaar KA Jr. Renal disease and hypertension: the erythrocytosis factor. Med Hypotheses. 1986 Apr;19(4):359-66. doi: 10.1016/0306-9877(86)90110-6.
5. Zhou ZW, Li F, Zheng ZT, Li YD, Chen TH, Gao WW, Chen JL, Zhang JN. Erythropoietin regulates immune/inflammatory reaction and improves neurological function outcomes in traumatic brain injury. Brain Behav. 2017 Oct 3;7(11):e00827. doi: 10.1002/brb3.827.
6. Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Associations of Arterial Stiffness Indices With Measures of Insulin Resistance and Renal Sodium Reabsorption. Am J Hypertens. 2019 Aug 14;32(9):810-812. doi: 10.1093/ajh/hpz082.
7. Фефелова Е.В., Максименя М.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н. Влияние курения и артериальной гипертензии на содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у практически здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца. Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 4. С. 154-158.

**УДК 616.33.616.342 616.097+616-092+615.2**

Щербак В.А.

## РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИ-ЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ

***ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия***

**Резюме.** Обследовано 48 больных хроническим гастритом (ХГ) в возрасте 9-16 лет. Установлено повышение концентрации нитрит-анионов в крови, как при эрозивном (на 35,6%), так и при поверхностном (31,4%) ХГ по сравнению с контролем независимо от формы ХГ. Установлено увеличение содержания оксида азота (ОА) в стимулированных порциях желудочного сока по сравнению с базальными. Сравнение показателей в зависимости от этиологии ХГ выявило большую концентрацию ОА при хеликобактер-ассоциированном ХГ (0,263 [0,254; 0,277] против 0,226 [0,208; 0,240]) при неинфекционной форме. Обсуждается вопрос является ли возрастание уровня ОА защитной реакций в ответ на персистенцию *H. Pylori*, а также связь повышения кислотности желудочного сока с продукцией производных ОА.

**Ключевые слова:** оксид азота, хронический гастрит, *H. Pylori*, дети.

Shcherbak V.A.

## THE ROLE OF NITRITE METABOLITES IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Abstract.** A total of 48 patients with chronic gastritis (CG) aged 9-16 years were examined. Increased blood nitrite anion concentrations were found in both erosive (by 35.6%) and superficial (31.4%) CG compared to controls, regardless of the type of CG. Increased nitric oxide (NO) levels were found in stimulated portions of stomach juice compared to basal portions. A comparison of the parameters depending on the etiology of chronic gastritis revealed a higher concentration of nitric oxide in Helicobacter-associated chronic gastritis (0.263 [0.254; 0.277] versus 0.226 [0.208; 0.240]) in the non-infectious form. The question of whether the increased nitric oxide level is a protective reaction in response to H. pylori persistence, as well as the relationship between increased gastric acidity and the production of nitric oxide derivatives, is discussed.

**Keywords:** nitric oxide, chronic gastritis, H. pylori, children.

**Введение.** Хронический гастрит (ХГ) является одной из наиболее распространенных болезней детского возраста [1, 2, 10]. В настоящее время оксид азота (ОА) рассматривается как представитель нового класса сигнальных молекул, осуществляющих межклеточную коммуникацию и регуляцию многочисленных функций в различных органах [11].

Целью нашего исследования явилось изучение роли оксида азота в патогенезе ХГ у детей.

**Материалы и методы**

Обследовано 48 больных ХГ и 10 здоровых в возрасте 9-16 лет. Больные дети находились в периоде обострения ХГ. Диагноз ХГ подтверждался фиброгастродуоденоскопией. Антитела (IgM) к Helicobacter Pylori (*H. pylori*) определены методом ИФА наборами фирмы Diagnostic System Laboratories (США). По этическим соображениям мы не подвергали желудочному зондированию здоровых детей, поэтому сравнение проведено между формами ХГ и порциями сока. Исследование нитрит-анионов ($NO_2$-) в сыворотке и желудочном соке проводили с помощью реактива Грисса. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США). Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Значение уровня $p<0,05$ считалось статистически значимым.

**Результаты и их обсуждение**

Поверхностный ХГ выявлен у 31 ребенка, эрозивный – у 17 больных. У 32 больных установлена хеликобактерная природа ХГ. Концентрация IgM *H. pylori* составила 73,9 [62,9; 78,3] АЕ/мл. Повышенная кислотообразующая функция выявлена у 26 детей, нормальная - у 12 пациентов.

Установлено повышение концентрации нитрит-анионов в крови, как при эрозивном (на 35,6%), так и при поверхностном (31,4%) ХГ по сравнению с контролем (табл. 1), причем содержание ОА не зависело от формы ХГ.

**Таблица 1.**

**Содержание нитрит-анионов (мкмоль/л) в сыворотке у детей с ХГ, Me [Q1; Q3]**

Таблица 1.

Содержание нитрит-анионов (мкмоль/л) в сыворотке у детей с ХГ, Me [Q1; Q3]

| Показатель | Контроль (n=10) | Эрозивный ХГ (n=17) | Поверхностный ХГ (n=31) |
|---|---|---|---|
| Концентрация нитрит-анионов в крови | 0,191 [0,156; 0,215] | 0,266 [0,218; 0,324]<br>$p<0,05$ | 0,251 [0,239; 0,286]<br>$p<0,05$; $p_1>0,05$ |

Примечания: p – показатель статистической значимости по сравнению с контролем;

$p_1$ –показатель статистической значимости между формами ХГ.

Далее мы определили, как изменяется концентрация ОА в желудочном соке у больных ХГ.

Таблица 2.

Содержание нитрит-анионов (мкмоль/л) в желудочном соке у детей с ХГ, Me [Q1; Q3]

| Показатель | Эрозивный ХГ (n=13) | Поверхностный ХГ (n=16) |
|---|---|---|
| Концентрация нитрит-анионов в базальной порции | 0,885 [0,754; 0,958] | 0,785 [0,720; 0,899] $p_1<0,05$ |
| Концентрация нитрит-анионов в стимулированной порции | 1,285 [1,058; 1,402] $p<0,001$ | 1,042 [0,902; 1,124] $p<0,05$ $p1<0,05$ |
| Отношение нитрит-анионов в стимулированной порции к базальной | 1,46 [1,25; 1,61] | 1,34 [1,20; 1,51] $p_1>0,05$ |

Примечания: p – показатель статистической значимости между порциями желудочного сока;
$p_1$ –показатель статистической значимости между формами ХГ.

Установлено увеличение содержания $NO_2$- в стимулированных порциях по сравнению с базальными (таблица 2). Средние коэффициенты роста составили 1,46 при эрозивном и 1,34 при поверхностном ХГ. Сравнение показателей в зависимости от этиологии ХГ выявило большую концентрацию монооксида азота при хеликобактер-ассоциированном ХГ (0,263 [0,254; 0,277] против 0,226 [0,208; 0,240]) при неинфекционной форме. У детей с повышенной кислотообразующей функцией желудка концентрация монооксида азота была выше как в базальной, так и в стимулированной порциях по сравнению с больными с нормальной кислотной продукцией.

Проведенный корреляционный анализ выявил зависимость между кислотностью желудочного сока и уровнем производных оксида азота. Установлена прямая связь между содержанием $NO_2$- в базальной порции с общей кислотностью желудочного сока ($r=+0,73$; $p<0,001$), и свободной соляной кислотой ($r=+0,55$; $p<0,05$). В стимулированной порции желудочного сока эти показатели составили $r=+0,37$ ($p<0,05$) и $r=+0,36$ ($p<0,05$) соответственно. Следовательно, увеличение концентрации метаболитов моноксида азота повышает кислотность желудочного сока.

Целесообразность повышенного синтеза ОА при инфекционных заболеваниях вполне объяснима антимикробными свойствами оксида азота. Малый радиус действия ОА от места синтеза в тканях (0,5 мм) позволяет предполагать, что продукция этих молекул осуществлена именно желудочным эпителием. Одним из способов, которым ОА реализует свои антимикробные свойства, является фагоцитоз. Синтезируемый фагоцитами ОА способствует гибели фагоцитированных микроорганизмов, а дефицит ОА внутри фагоцита способствует выживанию возбудителя [15]. Согласно современным представлениям, существует единая система защиты, включающая в себя гемостаз, иммунитет и неспецифическую резистентность организма [4, 5, 13]. Авторы доказали её влияние на течение различных заболеваний у взрослых и детей [3, 6, 12]. Ранее мы установили выраженные нарушения системы иммунитета [8, 9, 14] и липопероксидации [7] у больных ХГ. Выявленное увеличение концентрации нитрит-анионов дополняет ранее известные данные. Таким образом, у больных ХГ выявлены существенные различия содержания нитритов в желудочном соке в зависимости от формы ХГ, характера желудочной секреции и этиологии заболевания.

**Выводы:**

1. Увеличение концентрации нитрит-анионов связано с инфекцией *H. pylori.* Возрастание уровня оксида азота является защитной реакций в ответ на персистенцию *H. pylori*
2. Повышение кислотности желудочного сока прямо зависит от продукции производных оксида азота.

**Список литературы:**

1. Поливанова Т. В., Каспаров Э. В., Вшивков В. А., Муравьева Н.Г. Инфекция Helicobacter pylori у школьников с гастроинтестинальными жалобами Агинского Бурятского округа. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. Т. 149, №1. – С. 23–27.
2. Сапожников В. Г. Этиопатогенез хронического гастродуоденита и язвенной болезни у детей (обзор литературы). //Тенденции развития науки и образования. - 2022. - № 84-2. - С. 128-132/
3. Кузник, Б. И. Клиническая гематология детского возраста / Б. И. Кузник, О. Г. Максимова ; Читинская государственная медицинская академия. – Москва : Закрытое акционерное общество "Издательское предприятие "Вузовская книга", 2010. – 496 с. – ISBN 978-5-9502-0413-5
4. Кузник Б. И., Цыбиков Н.Н Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза //

Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 88-95.
5. Кузник, Б. И. Единая гуморальная система защиты организма / Б. И. Кузник, Н. Н. Цыбиков, Ю. А. Витковский // Забайкальский медицинский вестник. – 2004. – № 4. – С. 13-19.
6. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Говорин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – № 1(37). – С. 49-63.
7. Щербак В.А. Процессы перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей// Российский педиатрический журнал. - 2006. - № 1. - С. 18-20.
8. Щербак В.А., Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей. // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59-66.
9. Щербак В.А., Кузник Б. И., Витковский Ю. А. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом. // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 342-344.
10. Щербак, В. А. Анализ заболеваемости детей в Забайкальском крае: дискуссионные вопросы диагностики и лечения болезней органов пищеварения у детей // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 66-69.
11. Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, Shahriar SMS, Cordon B, Ma B, Xie J. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. // Adv Sci (Weinh). – 2023. - 10(30). - :e2303259. doi: 10.1002/advs.202303259.
12. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and α-defensins / N. N. Tsybikov, E. V. Egorova, E. V. Fefelova [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. – 2016. – Vol. 37, No. 1. – P. 35-42. – DOI 10.2500/aap.2016.37.3899.
13. Vitkovsky, Yu. A. Cytokine influence on lymphocyte-platelet adhesion / Yu. A. Vitkovsky, B. I. Kuznik, A. V. Solpov // Thrombosis and Haemostasis. – 2001. – No. S. – P. 2711.
14. Shcherbak, V. A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, No. 1. – P. 1559.
15. Wei YF, Xie SA, Zhang ST. Current research on the interaction between Helicobacter pylori and macrophages. // Mol Biol Rep. – 2024. - Vol. - 10. - No. 1(1). P. 497. doi: 10.1007/s11033-024-09395-8.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Приветсвенное слово заведующего кафедрой патофизиологии,
д.м.н., профессора Цыбикова Н.Н..... 3

Бабинский В.В., Шишлянникова Д.А., Писаев Ю.С.,
Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н.
СУБПОПУЛЯЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЭФФЕКТОРНЫХ Т-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ..... 5

Баясхаланова Ц.Б., Мишин А.К., Изместьев С.В., Лобанов С.Л.,
Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Смоляков Ю.Н., Обыденко В.И.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ В СОСУДАХ СУСТАВОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ КАК МАРКЕР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ..... 8

Баясхаланова Ц.Б., Обыденко В.И.
ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АДЪЮВАНТНОМ АРТРИТЕ У КРЫС..... 11

Болотов Э.С., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Каюкова Е.В.
ПРОФИЛЬ МОЛЕКУЛ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 12

Бондарчук Ю.А., Носова М.Н., Манаева И.Н., Алексеева О.В., Шахматов И.И.
ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ..... 15

Бутин Е.В.
БИОМАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ..... 18

Вдовин В.М., Момот А.П., Шахматов И.И.
ФИБРИН-МОНОМЕР – ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ. 20

Власова А.Н., Фефелова Е.В.
СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДАПТИВНОГО И ВРОЖДЕННОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМ ОЙ..... 24

Власов Т.Д., Беркович О.А., Ионова Ж.И.
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D: РОЛЬ МИКРО-РНК И ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ..... 28

Власова А.Н., Ширшов Ю.А.
РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПРОЦЕССАХ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ..... 33

Гайдукова Т.В.
АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЁННОГО ИММУНИТЕТА С КОАГУЛОПАТИЕЙ ПРИ ТЯЖЁЛОМ COVID-19..... 36

Галак И.Р.
ВКЛАД ПРОФЕССОРА Н.Н. ЦЫБИКОВА В КОНЦЕПЦИЮ ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУНИТЕТА И ГЕМОСТАЗА..... 39

Галак И.Р., Иванов А.А., Сенотрусов А.В., Нимаев А.Ж., Цыбиков Н.Н.
РОЛЬ ФАКТОРОВ ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА В ИНДУЦИРОВАННОМ ТРИПСИНОМ СВЁРТЫВАНИИ ЦИТРАТНОЙ ПЛАЗМЫ..... 42

Григорьев В.В., Терешков П.П.
НА ПУТИ К АВТОМАТИЗИРОВАННОМУ ТЕСТИРОВАНИЮ УРОВНЯ КИНУРЕНИНА ДЛЯ МЕТАБОЛОМИКИ..... 46

Давыдов А.С., Давыдов С.О., Фефелова Е.В., Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н.
КУМУЛЯТИВНОЕ НАКОПЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКАМ МИЕЛИНА И АСТРОГЛИИ ПРИ ПОВТОРНЫХ ЭПИЗОДАХ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ И РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РИСКА ПСИХОЗА..... 49

Дамдинов Р.И.
ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ..... 52

Дамдинов Р.И.
ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА (NOS3, END1, VEGFA) ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 56

Дамдинов Р.И.
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 60

Дедюхин И.И, Галак И.Р., Доманова Е.Т, Зобнин В.В.
ПРОКОАГУЛЯНТНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОТЕАЗ PORPHYROMONAS GINGIVALIS..... 64

Капралов А.И., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю.
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ФУКОКСАНТИНА..... 65

Костромина Н.А.
РОЛЬ ОСНОВНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ В-ЛИМФОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... 67

Кошечкин Н.С., Троицкая Н.И.
СВЯЗЬ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ОСОБЕННОСТЯМИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ..... 70

Красильников А.А., Михайличенко М.И., Троицкая Н.И.
ХИРУРГИЧЕСКИЙ СЕПСИС: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ..... 73

Куликов Г.С., Коровин А.Е., Чурилов Л.П.
ОЦЕНКА РИСКОВ ПРЕДНОЗОЛОГИЧЕСКИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ОПЕРАТОРОВ ЛЕТАТЕЛЬНЫХ АППАРАТОВ..... 76

Маниковская Т.М.
РОЛЬ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 80

Марковский А.В.
РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ITGB3:1565T>C В ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ HPA-1a ПРИ ФЕТАЛЬНОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ..... 83

Марковский А.В.
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ITGA2B И ITGA2 В ПАТОГЕНЕЗЕ ФЕТАЛЬНОЙ И НЕОНАТАЛЬНОЙ АЛЛОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ..... 86

Миронов А.А., Крюкова В.В., Цепелев В.Л.
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ОПУХОЛЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ..... 89

Михайличенко М.И.
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАПАРОСКОПИИ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ..... 93

Михайличенко М.И.
СИСТЕМНЫЕ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 96

Михайличенко М.И.
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МАКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ..... 101

Михайличенко М.И.
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 (MMP9 8202A>G) ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 106
Пехов И.А, Захаров Г.А., Гайдукова Т.В.
ОТ ГИПОКСИИ К ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РОЛЬ МИОГЛОБИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19..... 109
Решетникова С.С.
ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ: СДВИГИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ..... 112
Решетникова С.С.
АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ..... 115
Сердцев М.И., Маниковская Т.М., Егорова Е.В., Терешков П.П., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПОЛИПОЗНОЙ ТКАНИ НОСА ПРИ ТН2- И НЕ-ТН2-ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА..... 117
Таскина Е.С., Цыбиков Н.Н., Кибалина И.В., Мудров В.А.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТОЧНОСТИ ИНДЕКСОВ pTau-181/Aβ-1-42 И Aβ-1-42/pTau-181 ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ..... 121
Цыбиков Н.Н.
ЛОКАЛЬНЫЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ИММУНОТРОМБОЗ СЛИЗИСТЫХ..... 124
Md Mozahid Ansari, Bayaskhalanova Ts.B., Obydenko V.I.
CYTOKINE STATUS IN EXPERIMENTAL ADJUVANT-INDUCED AND COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS IN RATS: A LITERATURE REVIEW..... 128
Ntatang Lekpa Wadian
PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS AND SERUM ERYTHROPOIETIN LEVELS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION..... 131
Щербак В.А.
РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИ-ЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ..... 134