



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

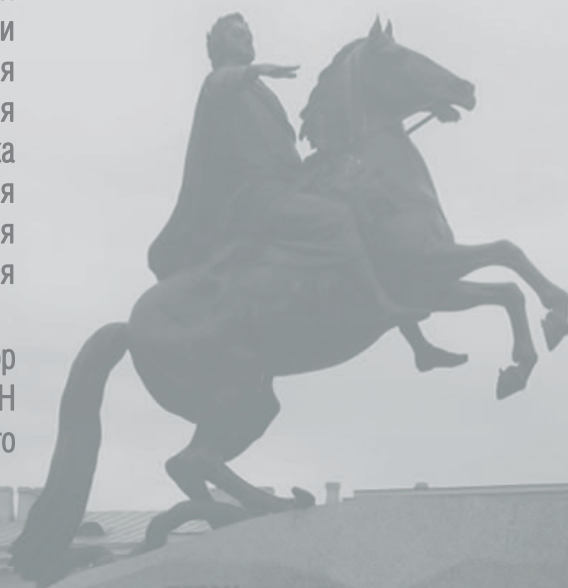
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

том 12 № 6 / 2025

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
АВГА 1713



ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина

Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 12 № 6 / 2025

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**УЧРЕДИТЕЛЬ: Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова**

Министерства здравоохранения Российской Федерации



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

Успенский В. Е.

ISSN 2311-4495 (печатная версия)

ISSN 2410-5155 (электронная версия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Зуева А. А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Коровин А. Я. (Кубань)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садькова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллевалде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)

Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-89748 от 22.07.2025 г.

Выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Журнал включен в РИНЦ, ядро РИНЦ, RSCI

Журнал включен в Перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (К2)

Журнал включен в Белый список (2 уровень)

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам

Техническое редактирование — А. А. Сухорукова.

Верстка — Л. П. Попова. Корректурa — А. В. Медведева.

Издатель: ФОНД «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес редакции и издателя: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Телефон: +7(812)702-37-16

Отпечатано в типографии «ФастПринт»:

Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 29.

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

e-mail: buletен@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Выход в свет 21.01.2026. Свободная цена

**THE FOUNDER: Almazov National
Medical Research Center
of the Ministry of Health of the Russian Federation**

ISSN 2311-4495 (printed)
ISSN 2410-5155 (online)

**EDITOR-IN-CHIEF**

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

Vladimir Uspenskii

SCIENTIFIC EDITOR

Pavel Docshin

EXECUTIVE SECRETARY

Alisa Zueva

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)

A. Chesnikova (Rostov-on-Don)

M. Darenskaya (Irkutsk)

A. Efremushkina (Barnaul)

A. Galyavich A. S. (Kazan)

E. Grineva (St. Petersburg)

Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)

V. Kashtalap (Kemerovo)

V. Klimontov (Novosibirsk)

A. Korovin (Kuban)

D. Korolev (St. Petersburg)

A. Kostareva (St. Petersburg)

D. Lebedev (St. Petersburg)

Yu. Lopatin (Volgograd)

S. Makarov (Kemerovo)

A. Malashicheva (St. Petersburg)

M. Melikyan (Moscow)

O. Moiseeva (St. Petersburg)

M. Neimark (Barnaul)

I. Nikitina (St. Petersburg)

K. Protasov (Irkutsk)

V. Ryabov (Tomsk)

D. Ryzhkova (St. Petersburg)

D. Sadykova (Kazan)

A. Samorodov (Ufa)

A. Savchenko (Krasnoyarsk)

K. Shapovalov (Chita)

O. Sirotkina (St. Petersburg)

V. Troyan (Moscow)

V. Usov (Tomsk)

T. Vavilova (St. Petersburg)

N. Volkova (Rostov-on-Don)

V. Weber (Veliky Novgorod)

I. Zakharova (Moscow)

S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)

R. Ferrari (Italy)

G. Hansson (Sweden)

R. Hehlmann (Germany)

D. Kerr (USA)

G. Massard (France)

T. Sejersen (Sweden)

G. Sjöberg (Sweden)

O. Söder (Sweden)

T. Szili-Torok (Netherlands)

J. Vaage (Norway)

O. Berkovich (St. Petersburg)

M. Chernyavsky (St. Petersburg)

S. Dzemeshevich (Moscow)

V. Fadeev (Moscow)

A. Golovkin (St. Petersburg)

E. Golukhova (Moscow)

A. Gudkova (St. Petersburg)

I. Guryeva (Moscow)

A. Kaluev (St. Petersburg)

M. Karpenko (St. Petersburg)

R. Karpov (Tomsk)

S. Kozyrev (St. Petersburg)

G. Kukharchik (St. Petersburg)

Yu. Lishmanov (Tomsk)

V. Lomivorotov (Novosibirsk)

L. Maslov (Tomsk)

V. Mazurok (St. Petersburg)

G. Melnichenko (Moscow)

E. Mikhailov (St. Petersburg)

M. Mosoyan (St. Petersburg)

A. Nedoshivin (St. Petersburg)

A. Neumark (St. Petersburg)

I. Poddubny (Moscow)

V. Puzyrev (Tomsk)

G. Salogub (St. Petersburg)

K. Samochnykh (St. Petersburg)

M. Shevtsov (St. Petersburg)

S. Sidorkevich (St. Petersburg)

V. Tkachuk (Moscow)

G. Trufanov (St. Petersburg)

S. Villevalde (St. Petersburg)

E. Zaklyazmenskaya (Moscow)

I. Zazerskaya (St. Petersburg)

A. Zhloba (St. Petersburg)

N. Zvartau (St. Petersburg)

Registration certificate ПИ № ФС77-89748 on 22.07.2025

issued by Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications,
Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)

The journal is indexed in: the Russian Science Citation Index,
the Russian Science Citation Index Core, RSCI

The journal is included in the List of Recommended Publications
by the Higher Attestation Commission (HAC) of Russia (K2 category)

The journal is included in the White List (Level 2) of the Russian Science
Citation Index

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies. Distribution to specialists.

Technical Editor — A. A. Sukhorukova.

Layout — L. P. Popova. Proofreader — A. V. Medvedeva.

Publisher: FOUNDATION «ALMAZOV FOUNDATION»

Address of editorial office and publishing house:

197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2.

Tel.: +7(812)702-37-16

Printed by Typography FastPrint:

29 Ivana Chernykh street, St. Petersburg.

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription — **e-mail:** bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written
permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

Published January 21, 2026. Open price

©V.A. Almazov NMRC (publisher), 2025

18+

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

518 Артеева Н. В., Берникова О. Г.,
Азаров Я. Э., Пармон Е. В.
**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ ДИСПЕРСИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ
РЕПОЛЯРИЗАЦИИ**

527 Перепелица С. А., Забалуева А. А.,
Шатравка А. В.
**КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС И УРОВЕНЬ
ТРЕВОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ
С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ
В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

538 Чебан Л. Ю., Лясникова Е. А.,
Лобода А. А., Сокольникова П. С.,
Скитченко Р. К., Куулар А. А., Тав З. К. Б. М.,
Козлова С. Н., Костарева А. А., Шляхто Е. В.
**МУТАЦИИ ДРАЙВЕРНОГО ГЕНА
КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА DNMT3A
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
С УМЕРЕННО НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ: МНЕНИЕ
ПО ПРОБЛЕМЕ И ДОЛГОСРОЧНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

ГЕМАТОЛОГИЯ И ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

550 Стрильченко А. С., Бутылин П. А.
**МОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ:
ОБЗОР МЕХАНИЗМОВ И СОВРЕМЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

562 Никифоров А. И., Ануфриев И. Е.,
Трушлякова В. В., Валеев Р. Г., Королев Д. В.
**СРАВНЕНИЕ СПОСОБОВ
ПОСТОБРАБОТКИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ**

НЕВРОЛОГИЯ

576 Городнина А. В., Ситовская Д. А.,
Орлов А. Ю.
**СЕКТОРАЛЬНЫЙ ШВАННОМАТОЗ
СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА:
КЛИНИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

584 Бухвостов А. А., Мусаев П. И.,
Кузнецов Д. А.
**ПАНАЗИАТСКАЯ СИСТЕМА
КООРДИНАЦИИ УСИЛИЙ ПО РАЗВИТИЮ
ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ:
РОЛЬ И МЕСТО МОДЕЛЕЙ *In Silico***

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

592 Фаустова Н. М., Косман В. М.,
Карлина М. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г.
**ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИФИЧНЫХ
ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА ИФА-НАБОРОВ
ПРИ АНАЛИЗЕ БИОМАТЕРИАЛА
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

518 Natalia V. Artyeva,
Olesya G. Bernikova, Jan E. Azarov,
Elena V. Parmon

**ELECTROCARDIOGRAPHIC MARKERS
OF VENTRICULAR REPOLARIZATION
DISPERSION**

527 Svetlana A. Perepelitsa, Alena A. Zabalueva,
Alexey V. Shatravka

**COGNITIVE STATUS AND ANXIETY
LEVEL IN PATIENTS WITH ARTERIAL
ATHEROSCLEROSIS IN THE
PERIOPERATIVE PERIOD**

538 Lyudmila Yu. Cheban, Elena A. Lyasnikova,
Alexander A. Loboda, Polina S. Sokolnikova,
Rostislav K. Skitchenko, Aylaana A. Kuular,
Zoia Kibar Berfin M. Tav, Svetlana N. Kozlova,
Anna A. Kostareva, Evgeny V. Shlyakhto

**DNMT3A CLONAL HEMATOPOIESIS —
DRIVER MUTATIONS IN PATIENTS WITH
CHRONIC HEART FAILURE WITH MILDLY
REDUCED EJECTION FRACTION OF
ISCHEMIC ETIOLOGY: AN OPINION OF THE
PROBLEM AND THE LONG-TERM CLINICAL
CASE SERIES**

HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

550 Aleksandr S. Strilchenko, Pavel A. Butylin
**MOBILIZATION OF HEMATOPOIETIC STEM
CELLS FOR TRANSPLANTATION: REVIEW
OF MECHANISMS AND MODERN DRUGS**

MEDICINAL CHEMISTRY

562 Alexey I. Nikiforov, Ilya E. Anufriev,
Valentina V. Trushlyakova, Rishat G. Valeev,
Dmitrii V. Korolev

**COMPARISON OF POST-PROCESSING
METHODS FOR LIPOSOMAL
PREPARATIONS USING DIFFERENT
TECHNIQUES**

NEUROLOGY

576 Angelina V. Gorodnina, Darya A. Sitovskaya,
Andrey Yu. Orlov

**SECTORAL SCHWANNOMATOSIS OF THE
SCIATIC NERVE: CLINICAL AND SURGICAL
ASPECTS**

COMPUTER MODELING AND
EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH

584 Alexander A. Bukhvostov, Pasha I. Musayev,
Dmitry A. Kuznetsov

**PANASIAN SYSTEM FOR COORDINATION OF
EFFORTS AIMING THE TRANSLATIONAL
MEDICINE DEVELOPMENT. ROLE AND
PLACE OF THE *In Silico* MODELS**

EXPERIMENTAL STUDIES

592 Natalia M. Faustova, Vera M. Kosman,
Marina V. Karlina, Marina N. Makarova,
Valeriy G. Makarov
**APPLICATION OF HUMAN-SPECIFIC ELISA
KITS FOR THE ANALYSIS OF LABORATORY
ANIMAL BIOMATERIAL**

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-008.318-073.97
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-518-526>

Электрокардиографические маркеры дисперсии желудочковой реполяризации

Н. В. Артеева¹, О. Г. Берникова¹, Я. Э. Азаров¹, Е. В. Пармон²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Институт физиологии, Сыктывкар, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Артеева Наталия Викторовна,
Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ
УрО РАН,
ул. Первомайская, д. 50, Сыктывкар,
Россия, 167982.
E-mail: natalia.arteyeva@gmail.com

Резюме

Нарушения процесса реполяризации миокарда, приводящие к увеличению дисперсии реполяризации (ДР) в желудочках сердца, сопряжены с развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Основным инструментом для оценки электрической функции сердца и диагностики нарушений реполяризации служит электрокардиография (ЭКГ). Цель данного обзора — ознакомить читателя с последними достижениями отечественной и мировой фундаментальной науки относительно физиологического и клинического значения ДР и ее отображения на ЭКГ. Поиск научной литературы осуществляли в базах e-LIBRARY, КиберЛенинка и Pubmed, используя ключевые слова (дисперсия желудочковой реполяризации, дисперсия интервала QT, интервал Тре, дисперсия интервала Тре, отношение Тре/QT) в разных вариантах написания на русском и английском языках. Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований, а также математического моделирования показал, что интервал между пиком и окончанием Т-волны (Тре) и его производные (относительно новые, еще не нашедшие широкого применения в практической диагностике ЭКГ-индексы — дисперсия интервала Тре и соотношение Тре/QT) содержат информацию о величине как глобальной, так и локальной ДР в желудочках сердца и являются доказанными полезными предикторами жизнеугрожающих аритмий, связанных с повышенной гетерогенностью реполяризации, и общей смертности, в то время как дисперсия интервала QT (наиболее «традиционный» индекс ДР) дает наименее точную оценку величины ДР и аритмического риска. Приведены пороговые значения ЭКГ-индексов ДР и данные об их зависимости от пола и возраста. Рассмотрены особенности измерения параметров Т-волны, а также проблемы и перспективы поиска новых аритмогенных ЭКГ-индексов.

Ключевые слова: глобальная и локальная дисперсия желудочковой реполяризации, ЭКГ, дисперсия интервала QT, интервал Тре, дисперсия интервала Тре, Тре/QT, аритмогенез

Для цитирования: Артеева Н.В., Берникова О.Г., Азаров Я.Э., Пармон Е.В. Электрокардиографические маркеры дисперсии желудочковой реполяризации. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):518-526. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-518-526>; <https://elibrary.ru/PNQOWH>

Electrocardiographic markers of ventricular repolarization dispersion

Natalia V. Artyeva¹, Olesya G. Bernikova¹, Jan E. Azarov¹,
Elena V. Parmon²

Corresponding author:

Natalia V. Artyeva,
Institute of Physiology FRC Komi SC UB
RAS,
50 Pervomayskaya str., Syktyvkar, Russia,
167982.
E-mail: natalia.arteyeva@gmail.com

¹ Federal Research Centre “Komi Science Centre” of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

² Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Abstract

Myocardial repolarization disturbances resulting in an increased value of dispersion of ventricular repolarization (DR) are associated with the development of life-threatening ventricular arrhythmias. The main tool for detection of repolarization disorders is electrocardiography (ECG). This review is devoted to the new knowledge regarding the physiological and clinical significance of DR and its ECG-reflection. The search for scientific literature was performed using e-LIBRARY, CyberLeninka and Pubmed data bases and the keywords (dispersion of repolarization, QT interval dispersion, Tpe interval, Tpe interval dispersion, Tpe/QT ratio) in different Russian and English spellings. The analysis of experimental, clinical and in silico studies demonstrated that the interval between the peak and the end of T-wave (Tpe) and its derivatives (relatively new ECG-indices, not yet widely used in clinical practice — Tpe interval dispersion and Tpe/QT ratio) provide information of both global and local dispersion of ventricular repolarization, being the proven useful predictors of life-threatening arrhythmias associated with the increased repolarization heterogeneity and the total mortality, while the dispersion of QT interval (the most “traditional” index of DR) is the least accurate measure of DR and arrhythmic risk. The threshold values of the considered ECG-indices of DR are given, and the age- and sex-dependence of them is discussed. The peculiarities of T-wave parameters measuring as well as the problems and the prospects of searching for the new arrhythmogenic ECG-indices are discussed.

Keywords: global and local ventricular repolarization dispersion, ECG, QT dispersion, Tpe, Tpe dispersion, Tpe/QT, arrhythmogenesis

For citation: Artyeva NV, Bernikova OG, Azarov JE, Parmon EV. Electrocardiographic markers of ventricular repolarization dispersion. *Translational Medicine*. 2025;12(6):518-526. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-518-526>; <https://elibrary.ru/PNQOWH>

Список сокращений: ПД — потенциал действия, ДР — дисперсия реполяризации, Tpe — интервал между пиком и окончанием T-волны, ЭКГ — электрокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Кардиоэлектрическое поле в период ST-сегмента и T-волны — результат гетерогенности желудочковой реполяризации, которая складывается из разного времени активации и неоднородного распределения форм и длительностей потенциалов действия (ПД) кардиомиоцитов в разных слоях и отделах желудоч-

ков, вследствие пространственной неоднородности реполяризующих токов [1–3]. Количественный показатель этой гетерогенности — дисперсия реполяризации (ДР), отрезок времени между наиболее ранним и наиболее поздним окончанием реполяризации.

Наряду с неоднородностью структуры миокарда и его механической активности, ДР имеет важное значение для нормального, эффективного функционирования сердца — она позволяет миокарду оптимизировать его сократительную функцию [4]. Однако величина ДР, выходящая за рамки физиологически обоснованного уровня (причем как в большую, так и меньшую сторону) — один из компонентов субстрата

для возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий [3, 5–6]. Успешное предсказание аритмических событий, связанных с повышенной дисперсией реполяризации, требует надежных, научно-обоснованных индексов величины ДР.

Цель данного обзора — ознакомить читателя с последними достижениями отечественной и мировой фундаментальной науки относительно физиологического и клинического значения ДР и ее отображения на ЭКГ. Поиск научной литературы осуществляли в базах e-LIBRARY, КиберЛенинка и Pubmed, используя ключевые слова (дисперсия желудочковой реполяризации, дисперсия интервала QT, интервал Tpe, дисперсия интервала Tpe, отношение Tpe/QT) в разных вариантах написания на русском и английском языках.

Дисперсия интервала QT

Гипотеза о том, что дисперсия QT (разница между максимальным и минимальным значениями интервала в 12 стандартных отведениях) отражает пространственные различия во времени реполяризации миокарда и может быть полезна при оценке риска аритмии, возникла более 30 лет назад в связи с тем, что при синдроме удлиненного QT дисперсия этого интервала была выше у пациентов с желудочковыми аритмиями [7].

Клиническая значимость дисперсии QT как предиктора аритмического риска неоднозначна: в одних исследованиях она была подтверждена, а в других — нет [8]. Ввиду низкой воспроизводимости клинических данных, еще более двух десятков лет назад был сделан вывод о том, что дисперсия QT дает плохую оценку ДР, и этот индекс не рекомендовалось включать в стандартное описание ЭКГ [8, 9]. Тем не менее, по сей день многие исследователи ставят знак равенства между дисперсией QT и величиной ДР.

Согласно большинству исследований, нормальная величина дисперсии интервала QT не должна превышать 50–70 мс. Помимо дисперсии QT, как разности между самым длинным и самым коротким интервалом QT, было предложено также использовать «относительную дисперсию QT» — математическую дисперсию величины QT в 12 стандартных ЭКГ-отведениях [10]; данный показатель хорошо себя показал в качестве предиктора аритмий как сам по себе, так и при включении его в комплексную модель для прогнозирования аритмического риска [10].

С теоретической точки зрения, дисперсия QT отображает величину ДР лишь частично: в ее основе — различия в отображении окончания Т-волны в разных отведениях (то есть различия во времени наиболее позднего окончания реполяризации), но она не содержит информации о времени наиболее ранней реполяризации, между тем как ДР — это разница во

времени между наиболее ранним и наиболее поздним окончанием реполяризации в желудочках сердца. Соответственно, дисперсия QT всегда меньше величины интервала между пиком и окончанием Т-волны (Tpe) — более точного индекса ДР, и хуже, чем Tpe, коррелирует с величиной глобальной ДР, измеренной непосредственно на поверхности сердца [11].

Интервал Tpe

Первоначально интервал Tpe был предложен в качестве индекса трансмуральной ДР: исследования *in vitro* на сегменте свободной стенки желудочка сердца собаки показали, что на трансмуральной псевдоЭКГ пик Т-волны совпал с самым ранним окончанием реполяризации, которая имела место на эпикарде, а конец Т-волны соответствовал самому позднему окончанию реполяризации — в М-клетках, расположенных в глубоких слоях стенки желудочка (рис. А) [12].

Исследования *in vivo* (синхронное многоканальное измерение потенциалов от эпикардиальных и интрамуральных электродов, распределенных по всему объему желудочков) не выявили М-клеток с наиболее длинными ПД на целом сердце, но показали, что, помимо трансмурального, в желудочках сердца имеют место также апикобазальный, переднезадний и межжелудочковый градиенты реполяризации, величина которых часто превышает величину трансмурального градиента [13, 14]. Эксперименты в сочетании с математическим моделированием показали, что величина Tpe отображает глобальную, а не трансмуральную ДР [14–16].

Особенности измерения. Величина Tpe зависит от метода определения окончания Т-волны (рис. Б). Метод изолинии (окончание Т-волны определяется как начало изоэлектрического сегмента) включает терминальную фазу реполяризации и, соответственно, дает величину Tpe до 10 мс больше, чем тангенциальный метод (окончание Т-волны определяется как пересечение касательной к ее нисходящему склону, в самом крутом его месте, с изоэлектрической линией). Результаты автоматической и ручной обработки ЭКГ могут сильно различаться. Новые автоматические алгоритмы уменьшают эти различия, однако в случаях, когда морфология Т-волны является сложной, автоматические результаты измерения окончания Т-волны требуют ручного подтверждения [17].

Величина Tpe неодинакова в разных отведениях. Наибольшие значения чаще всего наблюдаются в отведении V3, наименьшие — в отведениях III и V1 [18]. Наиболее точную оценку глобальной ДР можно получить на основе максимального Tpe из всех измеренных либо на основе глобального Tpe, рассчитанного по самому раннему пику и самому позднему окончанию Т-волны по всем измеренным

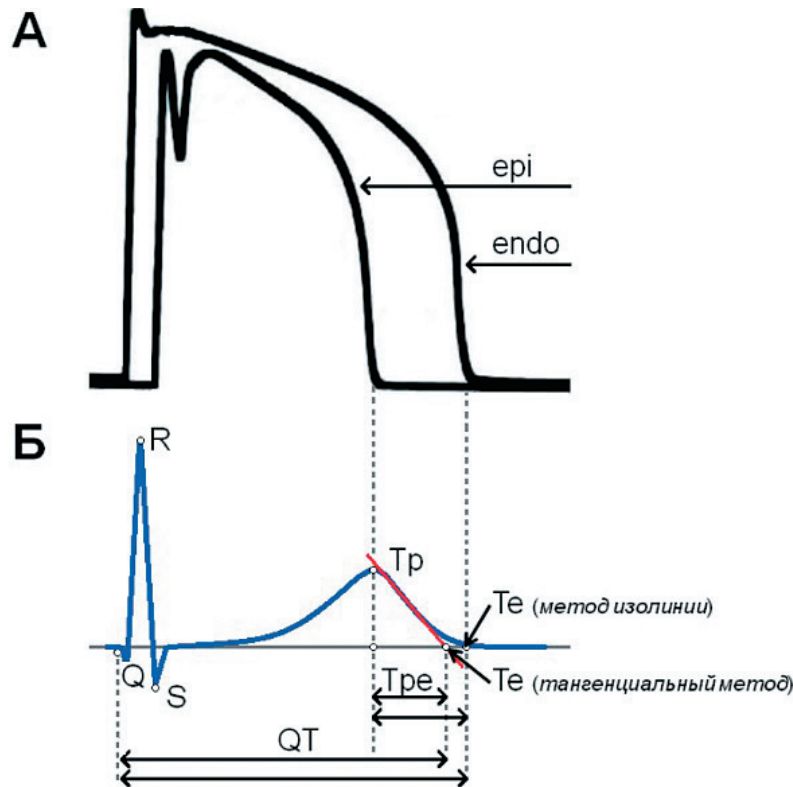
отведениям, но не по среднему интервалу T_{re} и не по одному отведению.

Зависимость T_{re} от возраста и пола. С возрастом интервал T_{re} последовательно увеличивается: по данным исследования 606 здоровых людей, он составил $70,5 \pm 12,0$ мс у детей до 12 лет и $87,1 \pm 9,5$ у взрослых [19]. В каждом возрасте у женщин величина T_{re} (как скорректированная, так и некорректированная) была на 2–10 мс короче по сравнению с тем же показателем у мужчин [19, 20].

Зависимость T_{re} от частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания. Интервал T_{re} , как и интервал QT, изменяется при изменении ЧСС. Коррекция T_{re} с использованием формул Bazett или Fridericia улучшает его независимую прогностическую ценность для оценки риска внезапной сердечной смерти [21].

Дыхание вызывает изменение положения сердца по отношению к поверхностным электродам, а также циклические изменения длительности ПД [22]. В связи с этим, желательно использовать значения T_{re} , усредненные по нескольким сердечным циклам.

Клиническая значимость T_{re} . За последние два десятилетия T_{re} показал себя как полезный предиктор внезапной сердечной смерти и аритмического риска при многих патофизиологических состояниях, например, при сердечной недостаточности, миокардитах, при морбидном ожирении [23], в случае кардиомиопатий и каналопатий, включая синдром удлиненного QT [10, 24, 25], синдром укороченного QT [26, 27], синдром Бругада [21, 28], у пациентов с вазоспастической стенокардией [29], гипертрофической кардиомиопатией [30]. При инфаркте



Соотношение между формой и фазами потенциалов действия в желудочках сердца (А) и морфологией Т-волны на ЭКГ (Б)

Примечания: Epi — эпикардиальный ПД, endo — эндокардиальный ПД. Tp, пик Т-волны, соответствует по времени окончанию реполяризации наиболее коротких ПД; Te, окончание Т-волны, соответствует по времени окончанию реполяризации наиболее длинных ПД [12]. При определении Te тангенциальным методом интервалы QT и T_{re} короче, чем при использовании метода изолинии.

The relationship between the shape and the phase of action potentials (AP) in the heart ventricles (A) and the T-wave morphology on ECG (B)

Notes: Epi — epicardial AP, endo — endocardial AP. Tp, the peak of the T-wave, corresponds to the end of repolarization of the most short APs; Te, the end of the T-wave, corresponds to the end of repolarization of the most long APs [12]. T_{re} and QT intervals determined by the tangent method are shorter than those determined by the baseline method.

миокарда увеличенный T_{re} отражает повышенный риск реперфузионных аритмий [31].

В качестве пороговых разные исследователи приводят значения T_{re} от 85 до 110 мс. Подобный разброс данных можно объяснить разной методикой измерения интервала (корректировали его величину или нет, использовали метод изолинии или тангенциальный) и тем, что одни исследователи оперировали величиной T_{re} , взятой по одному отведению, а другие — максимальной или глобальной, которая по определению всегда больше; вышесказанное необходимо учитывать при использовании данных литературы. Поскольку на сегодняшний день общепринятые нормы для пороговых значений T_{re} отсутствуют, при интерпретации величины этого интервала желательнее брать в расчет вышеперечисленные закономерности: T_{re} , измеренный тангенциальным методом, приблизительно на 10 мс короче измеренного методом изолинии; у женщин T_{re} на 2–10 мс короче, чем у мужчин; величина T_{re} увеличивается с возрастом; наибольшие значения T_{re} чаще всего наблюдаются в отведении V3, наименьшие — в отведениях III и V1. В качестве ориентира относительно нормальной величины T_{re} можно использовать данные, полученные на 414 взрослых здоровых людей трудоспособного возраста: 95 % доверительный интервал для T_{re} составил 50–90 мс, для скорректированного T_{re} — 53–100 мс [32]. Относительно пороговой величины T_{re} , метаанализ 33 обсервационных исследований с участием 155 856 пациентов дал значение отсечки $103,3 \pm 17,4$ мс для прогнозирования аритмических исходов или смертности [33].

Важно отметить, что повышенная (и пониженная) величина T_{re} связана не только с сердечной смертью, но и со смертностью от всех причин [6, 34, 35]. Помимо того, что интервал T_{re} является мерой ДР, он также коррелирует со степенью и тяжестью артериального стеноза и структурного ремоделирования желудочков; кроме того, после реваскуляризации его величина уменьшается, и он может быть использован в качестве суррогатного показателя успеха лечения [25, 36].

Дисперсия интервала T_{re}

Величина интервала T_{re} отличается от отведения к отведению, и была выдвинута гипотеза, что разница между максимальной и минимальной величиной интервала в грудных отведениях — дисперсия T_{re} — отражает изменение трансмуральной ДР среди различных областей миокарда желудочков, то есть является мерой локальных различий в величине ДР [28]. Между тем, именно увеличение локальной неоднородности реполяризации наиболее критично в плане возникновения аритмий, так как в данном случае на коротком расстоянии возникает крутой градиент реполяризации и рефрактерности [3, 37]. Подобный

крутой локальный градиент может возникнуть в области, разделяющей нормальные и укороченные ПД (например, в пограничной зоне ишемии) или в зоне, разделяющей нормальные и удлиненные ПД (например, в случае аритмогенной дисплазии правого желудочка). Эксперименты на животных и математическое моделирование подтвердили связь между дисперсией T_{re} и локальным увеличением желудочковой ДР [38].

Вопрос о том, в какой мере дисперсия T_{re} отражает локальные различия в ДР, требует дальнейшего изучения. Интервал T_{re} , как это было показано в предыдущем разделе, отражает общую величину ДР, но в каждом конкретном отведении в первую очередь отображаются события в области желудочка, ближайшей к данному отведению. Локальные изменения длительности ПД и времени окончания реполяризации в этой области вызывают сдвиги моментов пика и/или окончания Т-волны в данном отведении. Если в результате этих сдвигов укорачивается самый короткий или удлиняется самый длинный интервал T_{re} , то дисперсия T_{re} , действительно, возрастает. Однако, если эти сдвиги затрагивают отведения со «средней» величиной T_{re} , дисперсия T_{re} не изменится, как это было показано в рамках компьютерной модели формирования ЭКГ [39], и в данном случае более прямым показателем величины локальной ДР могут быть различия в моментах пика и окончания Т-волны между анатомически смежными отведениями.

В клинических исследованиях дисперсия интервала T_{re} показала себя как лучший независимый предиктор аритмического риска по сравнению с самим интервалом T_{re} [28], что косвенно подтверждает ее связь именно с локальной ДР. Так, у некоторых пациентов с синдромом Бругада, имевших рецидивы фибрилляции желудочков, величина интервала T_{re} не выходила за пределы нормы, в то время как дисперсия T_{re} была увеличена [28].

Величина дисперсии T_{re} в меньшей степени зависит от способа измерения окончания Т-волны, чем величина интервала T_{re} , однако значения, приводимые разными авторами, существенно различаются: у здоровых людей — от 18 [28] до 27 мс [19], верхний предел нормы для всех возрастных категорий может достигать 40 мс [18, 19].

Отношение T_{re}/QT

Поскольку величина T_{re} , как и величина QT, зависит от ЧСС, было предложено корректировать T_{re} путем деления на QT [40]. Уникальность этого индекса в том, что у здоровых людей отношение T_{re}/QT имеет постоянное среднее значение в грудных отведениях 0,21–0,22 мс в широком диапазоне ЧСС — от 60 до 100 уд/мин, и не зависит от возраста и пола [40]. У пациентов с высоким риском аритмических

событий, таких как синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT, синдром Бругада, синдром Такоцубо, а также у лиц с органическими заболеваниями сердца (такими как перенесенный острый инфаркт миокарда или хроническая ишемическая болезнь сердца), соотношение Tre/QT повышено и представляет предсказательную ценность для прогнозирования аритмий и смертности [41–44].

Предположительно, постоянное значение данного индекса при изменении ЧСС обеспечивается разной скоростью удлинения/укорочения самых коротких (эпикардиальных) и самых длинных (эндокардиальных) ПД [45]. Увеличение Tre/QT у пациентов с риском аритмических событий может означать нарушение динамической (зависящей от ЧСС) пропорции между длительностью эпикардиальных и эндокардиальных ПД. Следует учитывать, что величина Tre/QT очень чувствительна к методу определения момента окончания Т-волны и различается в разных отведениях.

Ограничения интервала Tre , дисперсии Tre и отношения Tre/QT как предикторов аритмии

На сегодняшний день интервал Tre и его производные не включены в какие-либо национальные или международные клинические рекомендации, однако клинические данные накапливаются, и есть все основания полагать, что в будущем эти индексы станут частью стандарта анализа ЭКГ.

Есть исследования, в которых Tre не подтвердил свою репутацию независимого аритмогенного индекса [46]. Однако это не умаляет его клиническую значимость, поскольку механизмы запуска аритмий могут быть связаны не только с нарушениями реполяризации, но также и с нарушениями деполяризации или другими факторами [47].

Прогностическая ценность Tre и его производных может быть увеличена при использовании этих индексов в комплексе с другими показателями реполяризации. В частности, предсказательная точность модели, включающей Tre и QT , была в два раза выше, чем у Tre в отдельности [48]. В последнее время для дальнейшего улучшения стратификации аритмического риска были предложены комплексные ЭКГ-индексы, сочетающие интервал Tre и отношение Tre/QT с показателями деполяризации (Tre/QRS , $Tre/(QT \times QRS)$, $QRS \times Tre/QRSD$ и $(QRS \times Tre)/(QRSD \times QT)$, где $QRSD$ — дисперсия длительности комплекса QRS [47, 49].

Заключение

Анализ результатов клинических, экспериментальных и модельных исследований показал, что интервал между пиком и окончанием Т-волны (Tre) и его производные (дисперсия Tre и отношение

Tre/QT) содержат информацию о величине глобальной и локальной ДР в желудочках сердца, в то время как дисперсия интервала QT является наименее точной мерой ДР. Tre и его производные являются доказанными полезными предикторами жизнеугрожающих аритмий, связанных с повышенной гетерогенностью реполяризации, и общей смертности. Несмотря на то, что интервал Tre , дисперсия Tre и отношение Tre/QT на сегодняшний день не включены в текущие российские или зарубежные клинические рекомендации, использование этих ЭКГ-индексов может существенно улучшить качество стратификации аритмического риска и оценки успеха лечения у разных категорий пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках ГЗ «Механизм формирования электрической неоднородности на разных уровнях организации сердца» FUUU-2022-0025 (2022-2026гг, № 1021052404529-3) / FUUU-2022-0025-1021052404529-3". / The work was carried out within the framework of the State Assignment "Mechanism of the formation of electrical heterogeneity at different levels of heart organization" FUUU-2022-0025 (2022-2026, Registration No. 1021052404529-3) / FUUU-2022-0025-1021052404529-3.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований. / The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for the publication of the research data.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список литературы / Reference

1. Миронов Н. Ю., Голицын С. П. Калиевые каналы клеток проводящей системы сердца и рабочего миокарда: структурно-функциональные особенности, патофизиологическое и клиническое значение. *Кардиология*. 2013;53(11):66–73. <https://elibrary.ru/ROFEZJ>

Mironov NY, Golitsyn SP. Potassium channels of the cardiac conduction system and myocardium cells: structural and function-

al features, pathophysiological and clinical significance. *Kardiologiya*. 2013;53(11):66–73. (In Russ.) <https://elibrary.ru/ROFEZJ>

2. Johnson EK, Springer SJ, Wang W, et al. Differential expression and remodeling of transient outward potassium currents in human left ventricles. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(1):e005914. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005914>

3. Osadchii OE. Role of abnormal repolarization in the mechanism of cardiac arrhythmia. *Acta Physiol*. 2017;220(Suppl 712):1–71. <https://doi.org/10.1111/apha.12902>

4. Khokhlova A, Balakina-Vikulova N, Katsnelson L, et al. Transmural cellular heterogeneity in myocardial electromechanics. *J Physiol Sci*. 2018;68(4):387–413. <https://doi.org/10.1007/s12576-017-0541-0>

5. Жданов А. М., Шестаков В. А., Пономаренко В. Б. Неоднородность процессов реполяризации в прогнозе жизнеопасных желудочковых нарушений ритма сердца у больных с полной атриовентрикулярной блокадой. *Вестник аритмологии*. 2002;30:12–21. <https://elibrary.ru/HSQGTD>

Zhdanov AM, Shestakov VA, Ponomarenko VB. Heterogeneity of repolarization processes in the prognosis of life-threatening ventricular cardiac arrhythmias in patients with complete atrioventricular block. *Vestnik aritmologii*. 2002;30:12–21. (In Russ.) <https://elibrary.ru/HSQGTD>

6. Bachmann TN, Skov MW, Rasmussen PV, et al. Electrocardiographic tpeak-tend interval and risk of cardiovascular morbidity and mortality: results from the copenhagen ECG study. *Heart Rhythm*. 2016;13(4):915–924. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.12.027>

7. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *British heart journal*. 1990;63(6):342–344. <https://doi.org/10.1136/hrt.63.6.342>

8. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation, and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1749–66. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00962-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00962-1)

9. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):982–991. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096>

10. Колоцей Л. В., Снежицкий В. А. Многофакторная модель прогнозирования развития полиморфной желудочковой тахикардии у пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT при применении антиаритмических препаратов III класса. *Вестник аритмологии*. 2023;30:49–60. <https://elibrary.ru/QCDQUH>

Kolotzei LV, Snezhitsky V. A. Multifactorial model for predicting the development of polymorphic ventricular tachycardia in patients with drug-induced prolongation of the QT interval

when using class III antiarrhythmic drugs. *Vestnik aritmologii*. 2023;30:49–60. (In Russ.) <https://elibrary.ru/QCDQUH>

11. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):746–52. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00446-W](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00446-W)

12. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1998;98(18):1928–1936. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.18.1928>

13. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, et al. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;14:79–87. <https://doi.org/10.1007/s10840-005-4592-4>

14. Opthof T, Janse MJ, Meijborg VM, et al. Dispersion in ventricular repolarization in the human, canine and porcine heart. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;120(1–3):222–235. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2016.01.007>

15. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):575–80. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.07.030>

16. Arteyeva NV, Goshka SL, Sedova KA, et al. What does the T(peak)-T(end) interval reflect? An experimental and model study. *J Electrocardiol*. 2013;46(4):296.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.02.001>

17. Neumann B, Vink AS, Hermans BJM, et al. Manual vs. automatic assessment of the QT-interval and corrected QT. *Europace*. 2023;25(9). <https://doi.org/10.1093/europace/euad213>

18. Bieganowska K, Sawicka-Parobczyk M, Bieganowski M, et al. Tpeak-tend interval in 12-lead electrocardiogram of healthy children and adolescents Tpeak-tend interval in childhood. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(4):344–351. <https://doi.org/10.1111/anec.12035>

19. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, et al. Age- and sex-based reference ranges for non-invasive ventricular repolarisation parameters. *Int J Clin Pract*. 2017;71(5). <https://doi.org/10.1111/ijcp.12949>

20. Hnatkova K, Toman O, Šišáková M, et al. Sex and race differences in J-Tend, J-Tpeak, and Tpeak-Tend intervals. *Sci Rep*. 2019;9(1):19880. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56328-8>

21. Tse G, Gong M, Li CKH, et al. $T_{peak}-T_{end}$, $T_{peak}-T_{end}/QT$ ratio and $T_{peak}-T_{end}$ dispersion for risk stratification in Brugada Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm*. 2018;34(6):587–597. <https://doi.org/10.1002/joa3.12118>

22. Hanson B, Gill J, Western D, et al. Cyclical modulation of human ventricular repolarization by respiration. *Front Physiol*. 2012;3:379. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00379>

23. Inanir M, Sincer I, Erdal E, et al. Evaluation of electrocardiographic ventricular repolarization parameters in extreme obesity. *J Electrocardiol*. 2019;53:36–39. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.12.003>

24. Tse G, Gong M, Meng L, et al. Meta-analysis of $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ and $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}/QT$ ratio for risk stratification in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 2018;51(3):396–401. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.03.001>
25. Tse G, Gong M, Meng L, et al. Predictive value of $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ indices for adverse outcomes in acquired qt prolongation: a meta-analysis. *Front Physiol.* 2018;9:1226. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01226>
26. Zhang H, Kharche S, Holden AV, et al. Repolarisation and vulnerability to re-entry in the human heart with short QT syndrome arising from KCNQ1 mutation—a simulation study. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008;96(1–3):112–131. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2007.07.020>
27. Anttonen O, Junttila MJ, Maury P, et al. Differences in twelve-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic subjects with short QT interval. *Heart Rhythm.* 2009;6(2):267–271. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.10.033>
28. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(9):1828–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.12.049>
29. Wang X, Zhang L, Gao C, et al. ST-segment elevation and the Tpeak-Tend/QT ratio predict the occurrence of malignant arrhythmia events in patients with vasospastic angina. *J Electrocardiol.* 2019;53:52–56. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.01.001>
30. Chiotis S, Doundoulakis I, Zgouridou A, et al. Predictors of arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy patients with an implantable cardioverter defibrillator: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2025;11(7):1004–1014. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaf021>
31. Demidova MM, Carlson J, Erlinge D, et al. Tpeak-Tend interval is associated with ventricular fibrillation during reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2019;280:80–83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.008>
32. Koca H, Koç M. What is the Normal Value of Tpe Interval and Corrected Tpe Interval? *Acta Medica.* 2020;51(4):10–5. <https://doi.org/10.32552/2020.ActaMedica.493>
33. Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2017;14(8):1131–1137. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.031>
34. Braun CC, Zink MD, Gozdowsky S, et al. A longer Tpeak-Tend interval is associated with a higher risk of death: a meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(3):992. <https://doi.org/10.3390/jcm12030992>
35. Piccirillo G, Moscucci F, Carnovale M, et al. QT and Tpeak-Tend interval variability: Predictive electrical markers of hospital stay length and mortality in acute decompensated heart failure. Preliminary data. *Clin Cardiol.* 2022;45(12):1192–1198. <https://doi.org/10.1002/clc.23888>
36. MozafaryBazargany M, Samimisedeh P, Gholami N, et al. Diagnostic Indicators of ECG for Coronary Slow Flow Phenomenon; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2024;12(1):e34. <https://doi.org/10.22037/aaem.v12i1.2202>
37. Antzelevitch C, Fish J. Electrical heterogeneity within the ventricular wall. *Basic Res Cardiol.* 2001;96(6):517–527. <https://doi.org/10.1007/s003950170002>
38. Sedova K, Galinyte V, Arteyeva N, et al. Multi-lead vs single-lead $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$ interval measurements for prediction of reperfusion ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(10):2090–2097. <https://doi.org/10.1111/jce.14105>
39. Arteyeva NV, Azarov JE. ECG markers of local but not global increase in dispersion of ventricular repolarization (simulation study). *J Electrocardiol.* 2020;60:54–59. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.03.009>
40. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):567–574. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016>
41. Braschi A, Frasheri A, Lombardo RM, et al. Association between Tpeak-Tend/QT and major adverse cardiovascular events in patients with Takotsubo syndrome. *Acta Cardiol.* 2021;76(7):732–738. <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1776012>
42. Wu YE, Ma L, Hu ZP. Prognostic value of infarct-related-lead Tpeak-Tend/QT ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2022;37(4):539–548. <https://doi.org/10.1007/s00380-021-01950-8>
43. Erdem K, Duman I, Ergün R, et al. The correlation between electrocardiographic parameters and mortality in non-cardiac ICU patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(14):6662–6670. https://doi.org/10.26355/eurrev_202307_33136
44. Bekler Ö, Kazan SD, Harbalioglu H, et al. Predictive value of electrocardiographic markers versus echocardiographic and clinical measures for appropriate ICD shocks in heart failure patients. *J Clin Med.* 2025;14(15):5506. <https://doi.org/10.3390/jcm14155506>
45. Arteyeva NV, Azarov JE. Scenarios for increasing, decreasing and stability of Tpe/QT ratio (Simulation Study). *International Journal of Biomedicine.* 2022;12(4):535–38
46. Malik M, Huikuri H, Lombardi F, et al. Conundrum of the Tpeak-Tend interval. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(5):767–770. <https://doi.org/10.1111/jce.13474>
47. Reynard JT, Oshodi OM, Lai JC, et al. Electrocardiographic conduction and repolarization markers associated with sudden cardiac death: moving along the electrocardiography waveform. *Minerva Cardioangiol.* 2019;67(2):131–144. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.18.04775-8>
48. Truyen TTTT, Uy-Evanado A, Nakamura K, et al. Markers of sudden cardiac death associated with the ventricular-paced 12-lead ECG. *Eur Heart J Open.* 2025;5(6). <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeaf131>
49. Ertas L, Gul O, Yildirim R, et al. Evaluation of cardiac electrophysiological balance index in children diagnosed with

type 1 diabetes mellitus. *Cardiol Young*. 2025:1–7. <https://doi.org/10.1017/S1047951125000150>

and analysis, editing; Parmon E. V. — literature search and analysis, editing.

Информация об авторах:

Артеева Наталия Викторовна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия, natalia.arteyeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3421-9452>;

Берникова Олеся Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия, bernikovaog@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9780-1503>;

Азаров Ян Эрнестович — доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории физиологии сердца, Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия, j.azarov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1779-273X>;

Пармон Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, parmon@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0852-631X>.

Поступила в редакцию / Received: 17.10.2025

Принята к публикации / Accepted: 19.01.2026

Вклад авторов:

Артеева Н. В. — концепция, сбор и анализ литературы, написание текста, редактирование; Берникова О. Г. — сбор и анализ литературы, редактирование; Азаров Я. Э. — сбор и анализ литературы, редактирование; Пармон Е. В. — сбор и анализ литературы, редактирование.

Authors information:

Natalia V. Arteyeva, DSc of Biology, Leading Resercher of the laboratory of heart physiology, FRC Komi SC UB RAS, Syktyvkar, Russia, natalia.arteyeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3421-9452>;

Olesya G. Bernikova, MD, Leading Researcher of the laboratory of heart physiology, FRC Komi SC UB RAS, Syktyvkar, Russia, bernikovaog@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9780-1503>;

Jan E. Azarov, DSc of Biology, Associate Professor, Chief Researcher of the laboratory of heart physiology, FRC Komi SC UB RAS, Syktyvkar, Russia, j.azarov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1779-273X>;

Elena V. Parmon, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, parmon@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0852-631X>.

Contribution of the authors:

Arteeva N. V. — conceptualization, literature search and analysis, text writing, editing; Bernikova O. G. — literature search and analysis, editing; Azarov Ya. E. — literature search

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.13-004.6-053.9-07-085
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-527-537>

Когнитивный статус и уровень тревожности у пациентов с атеросклерозом артерий в периоперационном периоде

С. А. Перепелица^{1,2}, А. А. Забалуева¹, А. В. Шатравка^{1,3}

Контактная информация:

Перепелица Светлана Александровна,
ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»,
ул. А. Невского, д. 14, Калининград,
Россия, 236041.
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград, Россия

Резюме

Актуальность. Течение атеросклероза артерий, особенно на фоне увеличения биологического возраста человека, ассоциировано не только с тяжелыми нарушениями соматического, но и когнитивного статуса. Проведение операций, направленных на восстановление кровообращения, сопряжено с прогрессированием когнитивных нарушений или появлением послеоперационной когнитивной дисфункции. **Цель.** Определить частоту встречаемости и динамику когнитивных нарушений и тревожности у пациентов с атеросклерозом артерий в периоперационном периоде. **Материалы и методы.** В исследование включили 60 пациентов с атеросклерозом артерий, поступивших на плановые хирургические вмешательства в отделение сердечно-сосудистой хирургии. Основными оперативными вмешательствами явились каротидная эндартерэктомия и реконструктивные операции на артериях аорто-бедренно-берцовых сегментов. В зависимости от исходного когнитивного статуса больных разделили на две группы: А — 38 пациентов с когнитивными нарушениями, и В — 22 пациента без когнитивных нарушений. Первичное нейропсихологическое обследование провели за сутки до предполагаемой операции. Повторная диагностика проводилась нейропсихологом на 5–7-е сутки после вмешательства. Изучали общие данные пациентов, структуру основного и сопутствующего диагнозов, выполненные операции. Нейропсихологическая диагностика включала Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), Амстердамскую предоперационную шкалу тревожности и информации (АРАИС), тест Спилбергера-Ханина. **Результаты.** Пациенты группы А имели признаки когнитивной дисфункции, среднее значение теста MoCA составило $21,9 \pm 3,4$ балла против $27,4 \pm 1,2$ балла в группе В. У большинства пациентов группы А диагностированы атеросклероз сонных артерий, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Установлены множественные корреляционные связи, подтверждающие влияние факторов на когнитивный статус и уровень тревожности пациентов. **Заключение.** В исследовании установлено, что у 38 (63,3 %) пациентов в предоперационном периоде впервые диагностировано снижение когнитивных функций. Основными факторами, которые приводят к когнитивному дефициту, являются пожилой возраст, атеросклероз сонных артерий, высокая коморбидность, социальный и трудовой статус.

Ключевые слова: атеросклероз артерий, операция, когнитивный статус, личностная тревожность, ситуативная тревожность, шкала APAIS, тест Спилбергера-Ханина

Для цитирования: Перепелица С.А., Забалуева А.А., Шатравка А.В. Когнитивный статус и уровень тревожности у пациентов с атеросклерозом артерий в периоперационном периоде. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):527-537. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-527-537>; <https://elibrary.ru/PBZOCU>

Cognitive status and anxiety level in patients with arterial atherosclerosis in the perioperative period

Svetlana A. Perepelitsa^{1,2}, Alena A. Zabalueva¹,
Alexey V. Shatravka^{1,3}

Corresponding author:

Svetlana A. Perepelitsa,
Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Nevsky str., Kaliningrad, Russia, 236041.
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

¹ Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

² Federal Research Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

³ State Healthcare Institution “Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region”, Kaliningrad, Russia

Abstract

Background. The course of arterial atherosclerosis, especially against the background of an increase in the biological age of a person, is associated not only with severe disorders of somatic, but also cognitive status. Conducting operations aimed at restoring blood circulation is associated with the progression of cognitive impairment or the appearance of postoperative cognitive dysfunction. **Objective.** To determine the incidence and dynamics of cognitive impairment and anxiety in patients with arterial atherosclerosis in the perioperative period. **Design and methods.** The study included 60 patients with arterial atherosclerosis admitted for planned surgical interventions to the cardiovascular surgery department. The main surgical interventions were carotid endarterectomy and reconstructive operations on the arteries of the aortofemoral-tibial segments. Depending on the initial cognitive status, the patients were divided into two groups: A — 38 patients with cognitive impairment and B — 22 patients without cognitive impairment. The primary neuropsychological examination was conducted 24 hours. Repeated diagnostics were performed by a neuropsychologist on the 5–7th day after the operation. General data of the patients, the structure of the primary and concomitant diagnoses, and the operations performed were studied. Neuropsychological diagnostics included the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS), and the Spielberger-Khanin test. **Results.** Patients in Group A had signs of cognitive dysfunction, the average MoCA test score was 21.9±3.4 points, versus 27.4±1.2 points in Group B. Most patients in Group A were diagnosed with carotid artery atherosclerosis, arterial hypertension, and coronary heart disease. Multiple correlations were found, confirming the influence of factors on the cognitive status and anxiety level of patients. **Conclusion.** The study found that 38 (63.3 %) patients were diagnosed with cognitive decline for the first time in the preoperative period. The main factors that lead to cognitive deficit are old age, carotid artery atherosclerosis, high comorbidity, social and work status.

Keywords: Arterial atherosclerosis, surgery, cognitive status, personal anxiety, situational anxiety, APAIS scale, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

For citation: Perepelitsa SA, Zabalueva AA, Shatravka AV. Cognitive status and anxiety level in patients with arterial atherosclerosis in the perioperative period. *Translational Medicine*. 2025;12(6):527-537. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-527-537>; <https://elibrary.ru/PBZOCU>

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, АРАИС — Амстердамская шкала предоперационной тревожности и информации, МоСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Актуальность

В последние десятилетия в мире отмечается устойчивый рост сердечно-сосудистых заболеваний. В Российской Федерации в период с 2000 по 2023 гг. заболеваемость сердца и сосудов увеличилась с 17,1 ‰ до 35,5 ‰ [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ишемическая болезнь сердца и инсульт являются основными причинами смертности населения [3]. В структуре заболеваемости одну из ведущих позиций занимает атеросклероз артерий, распространенность которого в популяции взрослого населения варьирует от 46 до 82 %, у пожилых людей старше 90 лет достигает 100 % [4].

Течение атеросклероза, особенно на фоне увеличения биологического возраста человека, ассоциировано не только с тяжелыми нарушениями соматического, но и когнитивного статуса, что обусловлено процессами клеточного старения и активным атерогенезом артерий различного калибра, в том числе микроциркуляторного русла. Локализация патологического процесса в пещеристом сегменте сонных артерий и каротидном сифоне приводит к поражению мелких сосудов и белого вещества головного мозга [5], снижению церебрального кровообращения и появлению когнитивного дефицита, что ассоциировано с высокой летальностью пациентов. По данным ВОЗ, болезнь Альцгеймера и другие деменции также являются ведущими причинами смертности в мире [3].

Известно, что когнитивные функции обеспечивают способность человека ориентироваться в окружающем мире, принимать решения и сохранять социальную активность. Они включают внимание, память, речь, способность к обработке информации, рассуждению и принятию решений. Однако под воздействием различных факторов когнитивные функции могут подвергаться нарушениям, что может существенно снизить качество жизни человека и его социальную адаптацию [6]. Ведущая причина появления когнитивной дисфункции — нарушение кровообращения головного мозга, обусловленное наличием ряда таких заболеваний, как атеросклероз артерий головного мозга [7–9], артериальная гипертензия (АГ) [10, 11], сахарный диабет [12, 13].

Пациенты, нуждающиеся в проведении оперативного вмешательства, в ближайшем или отдаленном послеоперационном периодах имеют высокий

риск развития когнитивной дисфункции или дальнейшего ухудшения когнитивного статуса [14–16].

Цель

Определить частоту встречаемости и динамику когнитивных нарушений и тревожности у пациентов с атеросклерозом артерий в периоперационном периоде.

В связи с тем, что лица, включенные в исследование, входили в группу высокого риска формирования когнитивных нарушений, в задачи исследования включили анализ влияния биологических и социальных факторов на когнитивный и психоэмоциональный статус пациентов.

Материалы и методы

Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» (протокол № 1 5–23 от 03.07.2023). Проспективное обсервационное одноцентровое исследование провели в отделении сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». В исследование включили 60 пациентов с атеросклерозом артерий, поступивших на плановые хирургические вмешательства.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет;
- атеросклероз артерий, требующих хирургического вмешательства;
- полноценная возможность продуктивного контакта с пациентом;
- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст младше 18 лет и старше 75 лет;
- установленные ранее нейродегенеративные и психические расстройства;
- соматические заболевания, находящиеся в стадии декомпенсации;
- невозможность продуктивного контакта с пациентом по различным причинам;
- отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Все пациентам, включенным в исследование, впервые проводили нейропсихологическую диагностику. Общий период наблюдения составил 6 суток, в котором выделены две точки исследования. Первичное обследование выполнили за сутки до предполагаемой операции совместно врачом анестезиологом-реаниматологом и нейропсихологом. Повторную диагностику проводил нейропсихолог на 5-е сутки после операции.

Когнитивный статус оценивали с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), включающей исследование зрительно-конструктивных функций, внимания, памяти, речи, абстрактного мышления, пространственной ориентации. На этапах исследования использовали разные варианты теста, чтобы исключить запоминание заданий и рисунков первого теста.

Амстердамскую шкалу предоперационной тревожности и информации (APAIS) использовали для оценки уровня тревожности, связанной с предстоящим хирургическим вмешательством и анестезией, а также для выявления потребности пациента в дополнительной информации. Шкала состоит из шести утверждений, каждое из которых оценивали по пятибалльной системе, отражающей степень согласия пациента: 1 — «совсем нет», 2 — «иногда», 3 — «слегка», 4 — «умеренно», 5 — «сильно» [17, 18].

Таким образом, шкала разделена на два компонента:

1. Предоперационная тревожность, оцениваемая в диапазоне от 4 до 20 баллов;

2. Выраженность потребности в информации об операции и наркозе, оцениваемая в диапазоне от 2 до 10 баллов.

Чем больше баллов набрал пациент в результате тестирования, тем выше тревожность и потребность в информации об операции и анестезии.

Шкала оценки ситуативной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина оценивает уровень тревожности в двух аспектах: ситуативная тревожность — как реакция на возникшую ситуацию, и личностная тревожность — устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая склонность человека к тревожным реакциям. После получения данных тестирования проводили ранжирование в соответствии с установленными уровнями тревожности:

<30 баллов — низкий уровень;

31–44 балла — умеренный уровень;

>45 баллов — высокий уровень.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics. Нормальность выборок проверяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллефорса. Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При нормальном распределении данных для независимых выборок при межгрупповом сравнении использовали t-критерий Стьюдента и для внутригруппового сравнения — парный t-критерий Стьюдента. При отклонении от нормальности распределения применяли непараметрические методы: критерий Манна-Уитни для

сравнения независимых групп и тест Вилкоксона для связанных выборок. Анализ дихотомических переменных проводили с применением Хи-квадрата и точного критерия Фишера в случаях малых частот. Для оценки взаимосвязей между нормально распределенными переменными использовали корреляционный анализ по Пирсону, при отклонении от нормальности распределения — по Спирмену. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

В зависимости от когнитивного статуса, установленного с помощью теста MoCA перед операцией, пациентов разделили на две группы:

- группа А — 38 пациентов с когнитивными нарушениями, среднее значение теста MoCA составило $21,9 \pm 3,4$ балла;

- группа В — 22 пациента без когнитивных нарушений, среднее значение теста MoCA — $27,4 \pm 1,2$ балла.

Между группами установили статистически значимые различия по тесту MoCA ($p < 0,001$).

Основные характеристики групп представлены в таблице 1. Сравнительный анализ демографических характеристик между группами показал, что пациенты группы А, по сравнению с группой В, статистически значимо старше ($p = 0,014$), по остальным демографическим показателям, уровню образования и социально-трудовому статусу статистически значимых различий между группами не выявили ($p > 0,05$).

В структуре заболеваемости (табл. 2), приведшей к необходимости оперативного лечения, атеросклероз сонных артерий значительно чаще встречался в группе А, тогда как атеросклероз артерий нижних конечностей — у пациентов группы В. В обеих группах в равных долях наблюдались острый коронарный синдром и другие заболевания сосудов, требующие оперативной коррекции. Гипертоническая болезнь, хроническая ишемическая болезнь сердца статистически значимо чаще регистрировались в группе А, а сахарный диабет в обеих группах занял 3-е место в структуре сопутствующих заболеваний. Обращает внимание коморбидность пациентов группы А.

Основными оперативными вмешательствами явились каротидная эндартерэктомия и реконструктивные операции на артериях аорто-бедренно-берцовых сегментов. Каротидная эндартерэктомия выполнена в группе А у 21 (55,2 %) человека и в группе В — у 5 (22,8 %) ($p = 0,017$). В проведении реконструктивных операций на артериях аорто-бедренно-берцовых сегментов чаще нуждались пациенты

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Table 1. Comparative characteristics of the study groups

Показатель/Indicator	Группа А (когнитивные нарушения), n=38/ Group A (cognitive impairment), n=38	Группа В (без когнитивных нарушений), n=22/ Group B (without cognitive impairment), n=22	p
Средний возраст, лет (M±SD)/Average age, years, (M±SD)	68,5±9,2*	61,8±10,5	0,014
Пол/Gender:			
Мужской, n (%) / Male, n (%)	26 (68,4 %)	15 (68,2 %)	1,0
Женский, n (%) / Female, n (%)	12 (31,6 %)	7 (31,8 %)	1,0
Индекс массы тела, кг/м ² , (M±SD)/Body mass index, kg/m ² , (M±SD)	27,8±3,3	26,7±4,8	0,399
Уровень образования/Level of education:			
Высшее, n (%) / Higher education, n (%)	17 (44,7 %)	13 (59,1 %)	0,257
Среднее специальное, n (%) / Secondary special, n (%)	17 (44,7 %)	7 (31,8 %)	0,322
Менее 11 классов, n (%) / Less than 11 grades, n (%)	4 (10,5 %)	2 (9,1 %)	0,806
Социально-трудоустройство/Social and labor status:			
Работающие, n (%) / Working, n (%)	15 (39,5 %)	11 (50 %)	0,452
Безработные, n (%) / Unemployed, n (%)	-	1 (4,5 %)	-
Пенсионеры, n (%) / Pensioners, n (%)	23 (60,5 %)	10 (45,5 %)	0,26

Примечание: *p < 0,05 — статистически значимые различия между группами.

Note: *p < 0.05 — statistically significant differences between groups.

группы В, по сравнению с группой А (соответственно 8 (36,4 %) и 4 (10,5 %), p=0,022). Доля других операций в группах составляла соответственно 13 (34,2 %) и 9 (40,1 %), p=0,641.

При анализе психоэмоционального состояния пациентов с использованием шкалы APAIS получили данные о тревожности и потребности в информации, связанные с проведением операции и анестезии (рис. 1). Медианные значения тревожности не имели различий между группами (p=0,78), но у пациентов группы А, по сравнению с группой В, диапазон значений шире, а максимальные показатели достигали 14 баллов, что указывает на большую вариативность признака. Аналогичные данные получены по потребности в информации, между группами не установлено статистически значимых различий (p=0,403), однако в группе А наблюдается тенденция к более высокой потребности в получении информации об операции и анестезии.

Оценка предоперационной тревожности с помощью теста Спилбергера-Ханина показала, что

между группами нет различий по уровню личностной и ситуативной тревожности (соответственно p=0,878 и p=0,823) (рис. 2). Медианные значения личностной тревожности соответствуют умеренному уровню, хотя диапазон значений варьирует в группе А от 20 до 62 баллов, а в группе В — от 23 до 61 балла. В каждой группе есть больные с различной тревожностью. В группе А преобладают пациенты с умеренной личностной тревожностью, а в группе В — с высокой (рис. 3).

В группе А ситуативная тревожность аналогична показателям личностной тревожности, в группе В преобладают пациенты, имеющие низкий уровень ситуативной тревожности.

Для более детального понимания взаимосвязей между клиническими, когнитивными и психоэмоциональными характеристиками пациентов провели корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3. Сопутствующие соматические заболевания, имеющиеся у пациентов, оказывают влияние на психоэмоциональный статус.

Таблица 2. Структура заболеваемости в группах

Table 2. Structure of morbidity in groups

Диагноз/Diagnosis	Группа А (когнитивные нарушения), n=38/ Group A (cognitive impairment), n=38	Группа В (без когнитивных нарушений), n=22/ Group B (without cognitive impairment), n=22	p
Атеросклероз сонных артерий, n (%)/ Atherosclerosis of the carotid arteries, n (%)	21 (55,2 %) *	5 (22,8 %)	0,017
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)/ Atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, n (%)	4 (10,5 %) *	8 (36,4 %)	0,022
Острый коронарный синдром, n (%)/ Acute coronary syndrome, n (%)	4 (10,5 %)	3 (13,6 %)	0,7
Другие, n (%) / Other, n (%)	9 (23,7 %)	6 (27,3 %)	0,561
Сопутствующие заболевания			
Гипертоническая болезнь, n (%) / Hypertension, n (%)	33 (86,8 %) *	9 (40,9 %)	<0,001
Хроническая ишемическая болезнь сердца, n (%) / Ischemic heart disease, n (%)	16 (42,1 %) *	3 (13,6 %)	0,025
Сахарный диабет, n (%) / Diabetes mellitus, n (%)	6 (15,8 %)	2 (9,1 %)	0,444

Примечание: *p < 0,05 — статистически значимые различия между группами.

Note: *p < 0.05 — statistically significant differences between groups.

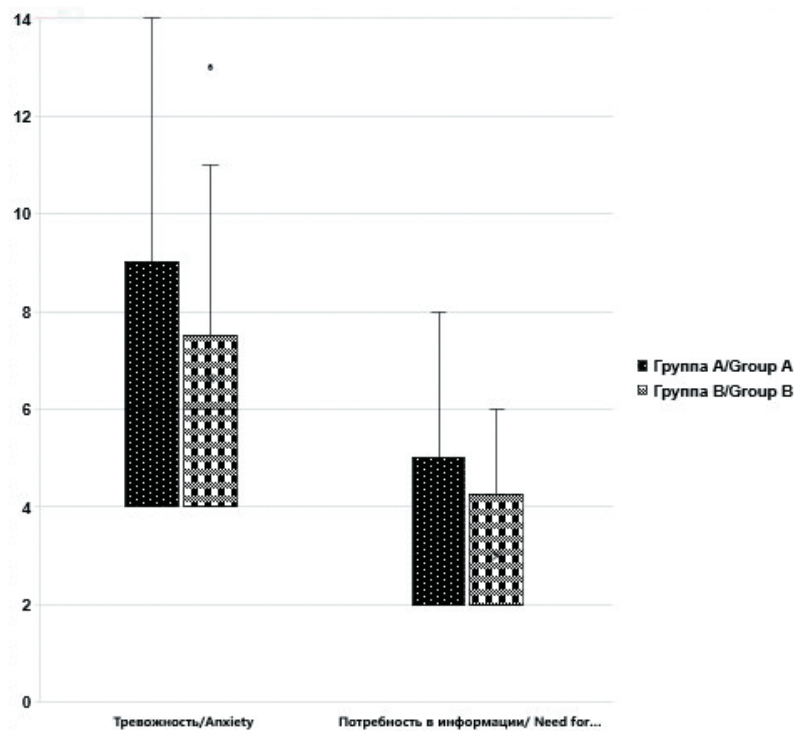


Рис. 1. Результаты предоперационного тестирования по шкале APAIS в баллах

Figure 1. Results of preoperative testing on the APAIS scale in points

Тревожность по шкале APAIS характерна для лиц с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Установлена положительная корреляционная связь между тревожностью и информированностью по шкале APAIS, а также личностной и ситуативной тревожностью теста Спилбергера-Ханина. Ситуативная тревожность влияет на речевые функции пациентов.

Установлена положительная корреляционная связь между статусом занятости и когнитивными показателями: пациенты, продолжающие профессиональную деятельность, имеют более высокие результаты в зрительно-конструктивных навыках.

После операции между группами по общему баллу теста MoCA и его доменами сохранялись статистически значимые различия. В группе А

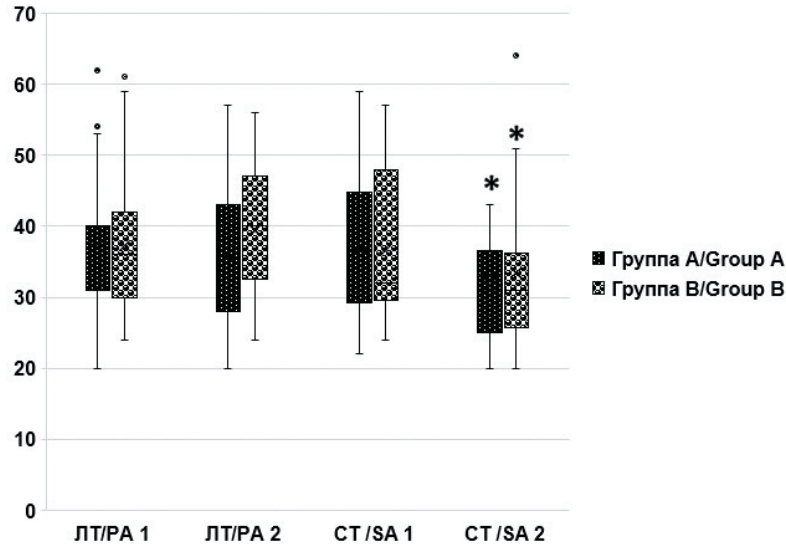


Рис. 2. Результаты тестирования по Спилбергеру-Ханину в баллах в периоперационном периоде

Примечания: ЛТ 1 — личностная тревожность перед операцией; ЛТ 2 — личностная тревожность после операции; СТ 1 — ситуативная тревожность перед операцией; СТ 2 — ситуативная тревожность после операции; * $p < 0,05$ — статистически значимые различия в группах, по сравнению с предоперационным периодом.

Figure 2. Results of testing according to Spielberger-Khanin in points in the perioperative period

Notes: PA 1 — personal anxiety before surgery; PA 2 — personal anxiety after surgery; SA 1 — situational anxiety before surgery; SA 2 — situational anxiety after surgery; * $p < 0.05$ — statistically significant differences in the groups, compared with the preoperative period.

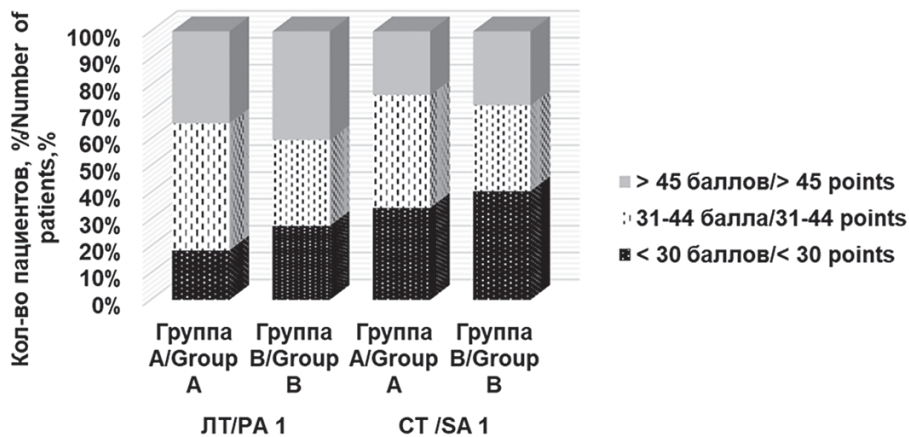


Рис. 3. Распределение пациентов по уровням тревожности в предоперационном периоде

Примечание: ЛТ 1 — личностная тревожность перед операцией; СТ 1 — ситуативная тревожность перед операцией.

Figure 3. Distribution of patients by anxiety levels in the preoperative period

Note: PA 1 — personal anxiety before surgery; SA 1 — situational anxiety before surgery.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа

Table 3. Results of correlation analysis

Переменные/Variables	r	p
ХСН — Тревожность APAIS/CHF — Anxiety APAIS	0,329	0,011
ХБП — Тревожность APAIS/CKD — Anxiety APAIS	0,299	0,021
Тревожность APAIS — Информированность APAIS/APAIS Anxiety — APAIS Awareness	0,371	0,004
Тревожность APAIS — Личностная тревожность/Anxiety APAIS — Personal anxiety	0,374	0,004
Информированность APAIS — Ситуативная тревожность/Awareness of APAIS — Situational Anxiety Disorder	0,293	0,026
Ситуативная тревожность — Называние/Situational Anxiety — Naming	0,298	0,023
Социально-трудовой статус — ЗКН/Social and labor status — VCS	0,303	0,035

Примечания: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ЗКН — зрительно-конструктивные навыки.

Notes: CHF — chronic heart failure; CKD — chronic kidney disease; VCS — visual-constructive skills.

общий балл составил $23,3 \pm 2,9$, в группе В — $26,8 \pm 2,2$ ($p < 0,001$).

Значимым фактором, связанным с уровнем когнитивных функций в послеоперационном периоде, явился социально-трудовой статус: установлена положительная корреляционная связь между продолжением трудовой деятельности и общим баллом по шкале MoCA ($r=0,318$, $p=0,043$). Это согласуется с предоперационными данными и подчеркивает важность интеллектуальной активности как когнитивно-защитного ресурса в периоперационный период. Также выявили умеренную положительную корреляционную связь между уровнем образования и когнитивными доменами: высшее профессиональное образование достоверно связано с высокими результатами уровня речи и называния предметов ($r=0,359$, $p=0,021$).

После операции у пациентов группы А личностная и ситуативная тревожность статистически значительно снизились (соответственно $p=0,038$ и $p=0,0001$), в группе В произошло снижение уровня личностной тревожности ($p=0,024$) (рис. 2).

Обсуждение

Когнитивная дисфункция у лиц с атеросклерозом, нуждающихся в оперативном лечении, является актуальной проблемой. В исследовании установлено, что у 38 (63,3 %) пациентов в предоперационном периоде впервые диагностировано снижение когнитивных функций. Основными факторами, которые приводят к когнитивному дефициту, являются

атеросклероз сонных артерий, возраст и коморбидность, включающая гипертоническую болезнь и ишемическую болезнь сердца [10, 11, 19], выявленные у большинства участников группы А.

Атеросклероз артерий является системным заболеванием, при котором патологические изменения возникают как в крупных сосудах, так и в микроциркуляторном русле [20]. В патогенезе изменений стенок сосудов, в том числе микроциркуляторного русла головного мозга, ведущую роль играют воспалительные цитокины, липиды, гормоны, активаторы врожденного иммунитета. Системное воспаление, гиперхолестеринемия приводят к развитию системной эндотелиальной дисфункции, нарушению регуляции мозгового кровотока, ишемии мозга, в том числе зон, ответственных за когнитивные функции человека [7].

Наличие атеросклероза сонных артерий вызывает нарушение мозгового кровообращения, в первую очередь в зонах, ответственных за процессы запоминания и воспроизведения. Морфологической основой для когнитивных нарушений чаще всего являются повреждение астроцитов [21], субкортикальная лейкоэнцефалопатия и диффузное ишемическое повреждение таламуса, фронтобазальных, лимбических отделов головного мозга [22].

При ишемии коры больших полушарий клиническими симптомами когнитивной дисфункции являются расстройства речи, агнозия, апраксия, снижение памяти. Диффузное поражение подкоркового белого вещества проявляется в виде синдрома

разобщения [23]. Учитывая, что у пациентов группы А диагностировано снижение когнитивных функций, можно предположить, что имеет место хроническая ишемия зон головного мозга, ответственных за них.

К нейрофизиологическим аспектам когнитивных нарушений, связанных с высоким уровнем тревожности, относят молекулярные и клеточные изменения, возникающие на фоне ишемии головного мозга. Они включают изменения во внутриклеточной передаче сигналов, экспрессии генов, дисфункцию нейронов и клеточной архитектуры миндалевидного тела, префронтальной коры, гиппокампа, таламуса, поясной извилины, островковой доли и верхней височной извилины, которые контролируют настроение и когнитивное функционирование [24].

Кроме влияния на когнитивные показатели, имеющиеся заболевания вызывают изменения психоэмоционального состояния. Повышенные значения тревожности по шкале APAIS характерны для больных с хронической сердечной и/или почечной недостаточностью. Тревожность, возникающая до операции, часто служит ключевым показателем того, как будет протекать у пациента послеоперационный период. По данным исследований, именно тревожность чаще всего связана с негативным опытом анестезии и операции. Предоперационная тревожность может быть обусловлена различными факторами, включая:

1. Страх анестезии, который может быть связан с «осведомленностью» о побочных эффектах и осложнениях.

2. Страх хирургического вмешательства, связанный с опасениями по поводу исхода операции, возможных осложнений и физического дискомфорта, боли в послеоперационном периоде [25].

Тревога ассоциирована со снижением когнитивных функций: у пациентов нарушаются слухоречевая память, переключаемость и концентрация внимания [26]. Предоперационная тревожность — распространенный фактор, непосредственно негативно влияющий на когнитивные функции больных, качество жизни и общее самочувствие [27].

Таким образом, периоперационный период представляет собой критический этап, в котором когнитивные нарушения могут значительно повлиять на жизнедеятельность пациентов.

Заключение

В результате проведенного исследования установлена высокая частота когнитивных нарушений у пациентов с атеросклерозом. В предоперационном периоде с помощью шкалы APAIS подтверждено, что уровень тревожности выше у лиц со сниженным когнитивным статусом. Корреляционный анализ показал, что на когнитивный статус положительно

влияет профессиональная деятельность, также установлены связи между тревожностью по шкале APAIS и личностной тревожностью, хронической сердечной недостаточностью и болезнью почек. Личностная тревожность, оцененная с помощью теста Спилбергера-Ханина, соответствует умеренному уровню и не имеет различий между группами. Ситуативная тревожность у больных со сниженным когнитивным статусом также соответствует умеренному уровню, для пациентов, не имеющих когнитивных нарушений, характерен низкий уровень. В послеоперационном периоде когнитивный статус в группах не изменился, ситуационная и личностная тревожности снизились.

Ограничения исследования

Ограничением настоящего исследования является одноцентровый характер, отсутствие данных об отдаленных результатах когнитивного статуса.

Рекомендации для будущих исследований: проведение многоцентрового исследования, включающее диагностику когнитивных нарушений на этапах первичной медико-санитарной, специализированной и высокотехнологической медицинской помощи по профилю «хирургия», с целью ранней диагностики нарушенного когнитивного статуса, реабилитации в периоперационном периоде.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований. / The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for the publication of the research data

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список литературы / References

1. Здравоохранение [Интернет]. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации; 2025 [цитировано 08 августа 2025]. Доступно по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

Healthcare [Internet]. Federal State Statistics Service of the Russian Federation; 2025 [cited 2025 August 08]. Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

2. Здравоохранение в России 2023: Статистический сборник. М.: Росстат; 2023. 179 с.
Healthcare in Russia. 2023: Statistical Digest. Moscow: Rosstat; 2023. 179 p. (In Russ.)
3. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organisation; 2025 [cited 2025 August 08]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
4. Bartstra JW, van den Beukel TC, Van Hecke W, et al. Intracranial arterial calcification: prevalence, risk factors, and consequences: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(13):1595–1604. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.056>
5. Chen Y-C, Wei X-E, Lu J, et al. Correlation between intracranial arterial calcification and imaging of cerebral small vessel disease. *Front Neurol*. 2019;10:426. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00426>
6. Sun J, Du X, Chen Y. Current Progress on Postoperative Cognitive Dysfunction: An Update. *J Integr Neurosci*. 2024;23(12):224. <https://doi.org/10.31083/j.jin2312224>
7. Nyúl-Tóth Á, Patai R, Csiszar A, et al. Linking peripheral atherosclerosis cognitive impairment. *Geroscience*. 2024;46(6):6511–6536. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01194-0>
8. Сафронова Т. А., Муханова С. Э., Покровская А. Е. и др. Ранняя диагностика легких когнитивных нарушений в терапевтической практике: роль артериальной гипертензии. *Практическая медицина*. 2024;22(3)42–47. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-3-42-47>
Safronova TA, Mukhanova SE, Pokrovskaya AE, et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment in therapeutic practice: the role of arterial hypertension. *Practical medicine*. 2024;22(3)42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-3-42-47>
9. Глушков Н. И., Хворик Ф. Д., Пуздряк П. Д. и др. Устранение каротидного стеноза и когнитивные нарушения. *Трансляционная медицина*. 2025;12(2):125–132. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-2-125-132>. <https://elibrary.ru/DFADHK>
Glushkov NI, Khvorik FD, Puzdryak PD, et al. Treatment of carotid stenosis and cognitive impairment. *Translational Medicine*. 2025;12 (2):125–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-2-125-132>. <https://elibrary.ru/DFADHK>
10. Mahinrad S, Sorond FA, Gorelick PB. Hypertension and cognitive dysfunction: a review of mechanisms, life-course observational studies and clinical trial results. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1429–1449. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204148>
11. Ding L, Zhu X, Xiong Z, et al. The association of age at diagnosis of hypertension with cognitive decline: the china health and retirement longitudinal study (CHARLS). *J Gen Intern Med*. 2023;38(6):1431–1438. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07951-1>
12. Abdyeva A, Kurtova E, Savinkova I, et al. Long-term exposure of cultured astrocytes to high glucose impact on their lps-induced activation. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1122. <https://doi.org/10.3390/ijms25021122>
13. Yin R, Jing G, Tian Y, et al. The impact of lactate on diabetic cognitive dysfunction: Insights from energy metabolism to epigenetic modulation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2025;1871(4):167749. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167749>
14. Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol*. 2020;130:110791. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110791>
15. Almuzayyen HA, Chowdhury T, Alghamdi AS. Postoperative cognitive recovery and prevention of postoperative cognitive complications in the elderly patient. *Saudi J Anaesth*. 2023;17(4):550–556. https://doi.org/10.4103/sja.sja_529_23
16. Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018. *Anesthesiology*. 2018;129(5):872–879. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002334>
17. Moerman N, van Dam FSAM, Muller MJ, et al. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APA-IS). *Anesthesia & Analgesia*. 1996;82(3):445–451.
18. Celik F, Edipoglu IS. Evaluation of preoperative anxiety and fear of anesthesia using APAIS score. *Eur J Med Res*. 2018;23:41. <https://doi.org/10.1186/s40001-018-0339-4>
19. Rahmani F, Nguyen M, Chen C. D, et al. Intracranial internal carotid artery calcification is not predictive of future cognitive decline. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00972-2>
20. Ding L, Hong Y, Peng B. Association between large artery atherosclerosis and cerebral microbleeds: a systematic review and meta-analysis. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(1):7–14. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000049>
21. Li Z, Jiang YY, Long C, et al. Bridging metabolic syndrome and cognitive dysfunction: role of astrocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1393253. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1393253>
22. Li Y, Pan K, Chen L, et al. Deferoxamine regulates neuroinflammation and iron homeostasis in a mouse model of postoperative cognitive dysfunction. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):e268. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0740-2>
23. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *J. Neurol*. 2015;22(2):229–316. <https://doi.org/10.1111/ene.12626>
24. Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive impairment in patients with depression: awareness, assessment, and management. *J. Clin. Psychiatry*. 2017;78(9):1383–1394. <https://doi.org/10.4088/JCP.tk16043ah5c>
25. Eberhart L, Aust H, Schuster M. et al. Preoperative anxiety in adults — a cross-sectional study on specific fears and risk factors. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02552-w>
26. Алфимова М. В., Лапин И. А., Аксенова Е. В. и др. Влияние тревоги на когнитивные процессы при депрессивном синдроме. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(1):5–15.

Alfimova MV, Lapin IA, Axyonova EV, et al. Effect of anxiety on cognitive functions in depressive syndrome. *Social and clinical psychiatry*. 2017;27(1):5–15. (In Russ.)

27. Oteri V, Martinelli A, Crivellaro E, et al. The impact of preoperative anxiety on patients undergoing brain surgery: a systematic review. *Neurosurg*. 2021;44(6):3047–3057. <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01498-1>

Информация об авторах:

Перепелица Светлана Александровна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой хирургических дисциплин высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»; ведущий научный сотрудник лаборатории патологии клетки при критических состояниях Федерального научно-исследовательского центра реаниматологии и реабилитологии, Калининград, Россия, sveta_perepeliza@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4535-9805>;

Забалуева Алена Алексеевна — магистрант 2-го года обучения по направлению «Психология», программа: «Нейронауки (Психология)», ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», Калининград, Россия, alenananalala@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-9088-2312>;

Шатравка Алексей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических дисциплин высшей школы медицины ОНК «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»; заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград, Россия, shatravkaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5621-2238>.

Вклад авторов:

Перепелица С. А. — планирование и разработка научного исследования, консультирование, написание и редактирование текста статьи, статистическая обработка полученных данных, формирование списка литературы, перевод; Забалуева А. А. — выполнение клинической части исследования, формирование групп, статистическая обработка полученных данных; Шатравка А. В. — организация и контроль проведения научного исследования, консультирование, редактирование текста статьи.

Author information:

Svetlana A. Perepelitsa, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Surgical Disciplines of the Higher School of Medicine of the Public Scientific Center “Institute of Medicine and Life Sciences” of the Immanuel Kant Baltic Federal University; Leading researcher at the Laboratory of Cell Pathology in Critical Conditions of the Federal Research Center for Resuscitation and Rehabilitation, Kaliningrad, Russia, sveta_perepeliza@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4535-9805>;

Alena A. Zabalueva, 2nd year Master’s student in the field of “Psychology”, program “Neurosciences (Psychology)”,

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, alenananalala@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-9088-2312>;

Alexey V. Shatravka, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Surgical Disciplines of the Higher School of Medicine of the Public Scientific Center “Institute of Medicine and Life Sciences” of the Immanuel Kant Baltic Federal University, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia, shatravkaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5621-2238>.

Contribution of the authors:

Perepelitsa S. A. — planning and development of the scientific research, consulting, writing and editing of the article text, statistical processing of the obtained data, compilation of the reference list, translation; Zabalueva A. A. — execution of the clinical part of the research, formation of groups, statistical processing of the obtained data; Shatravka A. V. — organization and supervision of the scientific research, consulting, editing of the article text.

Поступила в редакцию / Received: 29.08.2025

Принята к публикации / Accepted: 16.01.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.155.1-092-053.9 + 616.1-053.9
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-538-549>

////////////////////

Мутации драйверного гена клонального гемопоэза *DNMT3A* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса левого желудочка ишемической этиологии: мнение по проблеме и долгосрочные клинические наблюдения

Л. Ю. Чебан, Е. А. Лясникова, А. А. Лобода, П. С. Сокольникова,
Р. К. Скитченко, А. А. Куулар, З. К. Б. М. Тав, С. Н. Козлова,
А. А. Костарева, Е. В. Шляхто

Контактная информация:
Лясникова Елена Анатольевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elka77@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия



Резюме

Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) представляет собой активно изучаемый возрастной феномен, ассоциированный как с онкогематологическими неоплазиями, так и с неблагоприятным прогнозом при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях и хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также другими состояниями, в патогенезе которых участвует системное низкоуровневое воспаление.

В статье изложены современные сведения о КГНП. Приведены долгосрочные клинические наблюдения двух мужчин с кардиометаболическими факторами риска, ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом и ХСН с умеренно низкой фракцией выброса левого желудочка, имеющих мутации драйверного гена клонального гемопоэза *DNMT3A* с большой представленностью клона (VAF 15,4 % и VAF 8,7 %). Мутации КГНП гена *DNMT3A* у пациентов были выявлены в возрасте 47 и 65 лет. Генетическое исследование было проведено методом секвенирования нового поколения с использованием целевой панели генов КГНП. На фоне КГНП в течение семи лет у пациентов наблюдалось относительно благоприятное течение ИБС и ХСН, но развитие других, не сердечно-сосудистых, заболеваний: двухстороннего коксартроза с последующим эндопротезированием тазобедренных суставов (у более молодого пациента) и рака желудка.

В работе обсуждаются методологические нюансы определения КГНП и нерешенные клинические аспекты врачебной тактики долгосрочного наблюдения. Авторам представляется оптимальным мультидисциплинарный подход ведения пациентов с КГНП, возможно в контексте специализированных амбулаторных клиник в рамках превентивной персонализированной медицины.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, клональный гемопоэз неопределенного потенциала, *DNMT3A* мутация, остеoarтрит, рак желудка

Для цитирования: Чебан Л.Ю., Лясникова Е.А., Лобода А.А. и др. Мутации драйверного гена клонального гемопоэза *DNMT3A* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с умеренно низкой фракцией выброса левого желудочка ишемической этиологии: мнение по проблеме и долгосрочные клинические наблюдения. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):538-549. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-538-549>; <https://elibrary.ru/OQNKUD>

***DNMT3A* clonal hematopoiesis — driver mutations in patients with chronic heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic etiology: an opinion of the problem and the long-term clinical case series**

Lyudmila Yu. Cheban, Elena A. Lyasnikova, Alexander A. Loboda, Polina S. Sokolnikova, Rostislav K. Skitchenko, Aylaana A. Kuular, Zoia Kibar Berfin M. Tav, Svetlana N. Kozlova, Anna A. Kostareva, Evgeny V. Shlyakhto

Corresponding author:
Elena A. Lyasnikova,
V.A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: elka77@mail.ru

Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Abstract

Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) is a widely studied age-related phenomenon associated with both hematological malignant neoplasms and an unfavorable prognosis of atherosclerotic cardiovascular diseases and chronic heart failure (HF), as well as related to other conditions in the pathogenesis of which low-grade systemic inflammation is involved.

This article outlines current knowledge about the CHIP. Results of a long-term clinical follow-up of two men with cardiometabolic risk factors, coronary artery disease (CAD), post-infarction atherosclerosis and HF with mildly reduced ejection fraction, who carrying clonal hematopoiesis — driver mutations in *DNMT3A* gene with high clone sizes (VAF 15.4 % and VAF 8.7 %) are presented. CHIP- *DNMT3A* mutations in patients were detected at the ages of 47 and 65 years. Genetic testing was performed by next-generation sequencing using a targeted gene panel for CHIP. Over a 7-year period, despite having CHIP, these patients experienced a relatively favorable course of CAD and HF. However, they developed other non-cardiovascular conditions: bilateral coxarthrosis with total hip arthroplasty (in a younger patient) and gastric cancer.

The paper discusses methodological nuances of CHIP detection and unresolved clinical aspects regarding long-term patient management strategies. The authors consider a multidisciplinary approach to managing patients with CHIP appears optimal, potentially within the framework of specialized outpatient clinics as part of preventive personalized medicine.

Keywords: coronary artery disease, heart failure, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), *DNMT3A* mutation, osteoarthritis, gastric cancer

For citation: Cheban LYu, Lyasnikova EA, Loboda AA, et al. *DNMT3A* clonal hematopoiesis — driver mutations in patients with chronic heart failure with mildly reduced ejection fraction of ischemic etiology: an opinion of the problem and the long-term clinical case series. *Translational Medicine*. 2025;12(6):538-549. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-538-549>; <https://elibrary.ru/OQNKUD>

Список сокращений: БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КГНП — клональный гемопоэз неопределенного потенциала, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ОА — огибающая артерия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ФВЛЖ (Sim) — фракция выброса левого желудочка, измеренная по методу Симпсон, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, VAF — Variant Allele Fraction.

Введение

Старение и ряд неблагоприятных факторов, действующих на ДНК, приводят к повышенной нестабильности генома и накоплению с возрастом соматических мутаций. В популяционных исследованиях с использованием полноэкзомного секвенирования продемонстрировано, что примерно у 10 % индивидуумов в возрасте >65 лет обнаруживаются соматические мутации с лейкогенным потенциалом в циркулирующих клетках крови [1]. Это состояние, называемое клональным гемопоэзом, в большинстве случаев обусловлено мутациями в генах, которые участвуют в эпигенетической регуляции (*DNMT3A*, *TET2* и *ASXL1*) и связаны с онкогематологическими заболеваниями. Одним из вариантов клонального гемопоэза является клональный гемопоэз неопределенного потенциала (КГНП) (hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), который определяется, если частота вариантного аллеля (Variant Allele Fraction, VAF) мутации драйверного гена КГНП $\geq 2\%$, при этом критерии заболеваний крови (гематологической неоплазии, дисплазии или цитопении) отсутствуют [2].

Следует подчеркнуть, что КГНП не является заболеванием и на протяжении последних лет служит предметом изучения в фундаментальных и клинических исследованиях как фактор риска развития ряда возраст-ассоциированных состояний, включая не только гемобласты, но и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Анализ наблюдательных работ демонстрирует, что КГНП ассоциирован с ранним развитием и тяжестью атеросклеротических состояний, включая острый инфаркт миокарда (ОИМ) и инсульт, дебютом и прогрессированием сердечной недостаточности (СН), общей смертностью и смертностью от ССЗ [3, 4]. На текущий момент складывается представление, что патофизиология и последствия КГНП носят геноспецифичный характер, а экспериментальные сведения указывают на центральную роль хронического субклинического воспаления

в этом процессе. Установлена связь КГНП с развитием таких возрастных патологий, как аортальный стеноз, фибрилляция предсердий, нарушение сердечной проводимости, сахарный диабет 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек, остеопороз и др. [5]. Ряд работ демонстрирует, что КГНП встречается чаще у людей с солидными опухолями и усиливается после воздействия цитотоксической, химио- и/или лучевой терапии [6, 7]. Наряду с возрастом другие классические факторы риска ССЗ и онкологических заболеваний, такие как курение, гиподинамия, нездоровая диета, ожирение, а также неблагоприятная экология, значительно повышают вероятность соматических мутаций и предрасполагают к КГНП [5].

Распространенность КГНП зависит от возрастного состава исследуемой популяции и чувствительности метода, используемого для его обнаружения. Данный феномен является маркером биологического старения, определяется в основном после 50 лет и в большинстве случаев относится к доброкачественному состоянию [8]. Ежегодный риск развития злокачественных заболеваний крови у лиц с КГНП достигает 0,5–1 % в год по сравнению с контрольной группой без КГНП, в которой этот показатель составляет <0,1 % в год [1, 7]. Продemonстрировано, что наряду с индивидуальными характеристиками пациента и мутирующим геном КГНП, размер клона (VAF $\geq 10\%$) является важным фактором, определяющим риск развития миелоидных неоплазий, коронарных событий, инсультов, общей и кардиоваскулярной смертности [9, 10]. Современные технологии секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) позволяют обнаруживать мутации КГНП с гораздо более низким уровнем VAF (>0,01 %) и в более молодом возрасте, однако биологическое значение небольших по размеру клонов в настоящее время неясно, а список генов КГНП продолжает уточняться.

В настоящее время скрининг на клональный гемопоэз у здоровых взрослых лиц не рекомендован, поскольку молекулярно-генетические маркеры вносят незначительный вклад в прогноз заболеваний полигенной этиологии, а методы потенциального воздействия на клональность находятся в стадии разработки. В рутинной практике, как правило, пациенты и медицинские работники сталкиваются с КГНП как со случайной находкой в контексте генетического обследования на другое заболевание или во время диагностики опухолей. Ввиду того, что клональный гемопоэз и его варианты, по данным зарубежных авторов, встречаются почти у каждого десятого человека старше 60 лет и могут трансформироваться в гематологические неоплазии, активно разрабатываются предиктивные инструменты,

направленные на выявление пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза [11, 12]. В модели clonal hematopoiesis risk score (CHRS), предложенной Weeks и коллегами (2023), к предикторам 5- и 10-летней повышенной вероятности трансформации клонального гемопоэза в миелоидное злокачественное новообразование относятся: наличие двух или более мутаций, VAF $\geq 20\%$, средний объем эритроцитов (MCV) ≥ 100 фл, ширина распределения эритроцитов (RDW) $\geq 15\%$ и возраст ≥ 65 лет. Модель также включает конкретные затронутые гены, при этом одна мутация *DNMT3A* считается благоприятной, а любые мутации в *SRSF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*, *IDH1/2*, *FLT3*, *JAK2*, *TP53*, *PPM1D* или *RUNX1* — неблагоприятными. Шкала стратифицирует пациентов на три группы: низкого, промежуточного и высокого риска, которые хорошо коррелируют с выживаемостью и шансами развития сопутствующих состояний/заболеваний [11]. Модель других авторов, разработанная под руководством Gu (2023), Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk (MN-predict) содержит большее количество переменных и позволяет рассчитать 2-, 5- и 10-летнюю вероятность прогрессирования клонального гемопоэза до определенной миелопролиферативной нозологии [12]. Надо подчеркнуть, что механизмы, ответственные за развитие КГНП, продолжают уточняться, а клинические рекомендации в отношении алгоритмов ведения здоровых лиц с этим феноменом отсутствуют. В любом случае широкое внедрение молекулярно-генетических методов исследования и старение населения неизбежно будут способствовать более частому выявлению людей с КГНП в повседневной врачебной деятельности. Этот факт подчеркивает важность понимания медицинским сообществом прогностического значения КГНП для определения адекватного мониторинга состояния пациентов.

Приводим описание собственных клинических наблюдений пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ХСНунФВ, у которых были выявлены мутации гена-драйвера *DNMT3A*. В 2018 г. мужчины прошли плановое обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (далее — Центр Алмазова) и были включены в проспективное наблюдательное исследование «Молекулярно-генетические механизмы ремоделирования сердца и маркеры прогноза течения ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом», предусматривающее телефонные контакты или визиты в клинику раз в 6–12 мес. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Центра Алмазова (протокол № 162 от 12.03.2018). У всех участников получено письменное информированное согласие, в том числе на будущие генетические исследования образцов крови. Забанкированные

биологические образцы пациентов были подвергнуты генетическому исследованию в 2025 г. в рамках научных исследований центра. ДНК выделяли из мононуклеаров периферической крови с последующей оценкой их качества и пробоподготовкой.

Генетическое исследование было проведено методом целевого секвенирования нового поколения при помощи секвенатора Illumina HiSeq с использованием целевой панели генов КГНП *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *PPM1D*, *TP53*, *SF3B1*, *SRSF2* и покрытием 500 прочтений для достижения необходимой чувствительности метода, с последующей биоинформатической обработкой данных. Анализ данных секвенирования следующего поколения осуществлялся с использованием SAMtools v.1.20, BWA-MEM2 v.2.2.1, Picard v.3.1.1, Genome Analysis ToolKit v.4.5.0.0, BCFTools v1.20, VEP v108.2 и DeepVariant v1.4.0 для идентификации коротких герминальных вариантов. Информация о частоте варианта бралась из базы данных gnomAD Genomes version 4.1.0. Выравнивание, обработка данных и аннотации были выполнены с использованием референса генома человека hg38. Полученные генотипы были отфильтрованы с применением фильтров DP > 10 и GQ > 20. Варианты с большим количеством пропусков (>10 %) после фильтрации генотипов были удалены (1 вариант). Затем были удалены синонимичные замены. Для поиска ультраредких вариантов был применен фильтр по частоте в популяции European (non-Finnish) в базе gnomAD MAF < 0,001 % или вариант отсутствует в базе.

Приведены результаты семилетнего наблюдения за больными в период с 2018 г. по 2025 г. Исходные клинические данные пациентов, терапия и их динамика представлены в таблицах 1 и 2.

Пациент 1, 47 лет (на момент включения в исследование в 2018 г.), безотягощенной наследственности по ССЗ и онкологическим заболеваниям. Длительный стаж курения (более 30 лет выкуривал по пачке сигарет в день (30 пачка/лет)). Работает менеджером, образ жизни преимущественно сидячий, проводит много времени за компьютером. В течение года отмечал повышение АД до 160/100 мм рт. ст., амбулаторно выставлен диагноз гипертонической болезни, находился на антигипертензивной терапии. Привычные цифры АД 120/80 мм рт. ст. Дебют ишемической болезни сердца (ИБС) с ОИМ с подъемом сегмента ST, поражением нижней и боковой стенок левого желудочка в ноябре 2017 г., в связи с чем пациент был экстренно госпитализирован. При проведении коронароангиографии выявлено двухсосудистое поражение коронарного русла (тромботическая окклюзия огибающей артерии (ОА) и стеноз передней

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных, инструментальных данных и терапии пациентов

Table 1. Changes in clinical, laboratory, and instrumental parameters and treatment regimens

	Пациент 1		Пациент 2	
	2018 г.	2025 г.	2018 г.	2025 г.
ИМТ, кг/м ²	26	25	29	25,5
АД, мм рт. ст.	130/80	140/80	130/80	110/70
ЧСС, уд. в мин.	65	72	68	70
ХСН, ФК	I	I	II	II
ЭКГ: QRS, мс	80	90	102	116
Максимальный процент стеноза БЦА*, %	25	30	35	40
NT-proBNP, пг/мл	230	-	326,9	-
вч СРБ, мг/л	5,1	-	-	-
ОХ, ммоль/л	3,42	4,2	5,92	5,6
ЛПНП, ммоль/л	1,7	1,9	1,97	2,0
Креатинин, мкмоль/л	91		82	
СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	93	97	87	90
Глюкоза, ммоль/л	5,51	4,9	4,88	5,1
АСТ, Ед/л	20	34	34	38
АЛТ, Ед/л	14	22	38	29
Калий, ммоль/л	4,1	4,7	4,7	5,1
Натрий, ммоль/л	140	142	136	143
Гемоглобин, г/л	139,1	143	149	137
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,3	6,7	6,2	7,2
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,75	4,8	5,16	5,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	280	210	213	190
MCV, фл	91,3	92	88,5	85
RDW, %	12	13	11,3	14
Терапия				
	2018 г.		2025 г.	
Пациент 1	ацетилсалициловая кислота 100 мг небиволол 5 мг валсартан 320 мг (на иАПФ сухой кашель) гипотиазид 12,5 мг лерканидипин 10 мг аторвастатин 40 мг		ацетилсалициловая кислота 100 мг лерканидипин 20 мг аторвастатин 80 мг	

Пациент 2	ацетилсалициловая кислота 100 мг метопролола сукцинат SR 50 мг амлодипин 10 мг периндоприл 10 мг индапамид 1,5 мг аторвастатин 40 мг	ацетилсалициловая кислота 100 мг метопролола сукцинат SR 50 мг амлодипин 10 мг периндоприл 10 мг гипотиазид 12,5 мг аторвастатин 40 мг

Примечания: *Представлены данные дуплексного сканирования БЦА, выполненного в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

АД — артериальное давление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; БЦА — брахиоцефальные артерии; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; иАПФ — ингибиторы АПФ (ангиотензинпревращающий фермент); ИМТ — индекс массы тела; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ОХ — общий холестерин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиограмма; MCV (mean corpuscular volume) — средний объем эритроцита; NT-proBNP — N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида; RDW (red blood cell distribution width) — показатель варибельности размера эритроцитов в крови.

Notes: *Data from duplex scanning of the brachiocephalic arteries performed at the V.A. Almazov NMRC are presented.

BP — blood pressure; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; BCA — brachiocephalic arteries; hs-CRP — high-sensitivity C-reactive protein; ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitors; BMI — body mass index; LDL — low-density lipoprotein; TC — total cholesterol; GFR — glomerular filtration rate; FC — functional class; CHF — chronic heart failure; HR — heart rate; ECG — electrocardiogram; MCV — mean corpuscular volume; NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RDW — red blood cell distribution width.

Таблица 2. Динамика эхокардиографических показателей пациентов**

Table 2. Evolution of echocardiographic parameters in patients**

	Пациент 1			Пациент 2		
	2018 г.	2019 г.	2025 г.	2018 г.	2019 г.	2025 г.
Восх. Ао, мм	30	32	31	36	36	37
Vmax АК, м/с	1,11	1,2	1,2	1,47	1,5	1,46
ЛП, мм	38	43	40	51,5	52	54
ИОЛП, мл/м ²	35	36	36	45	47	50
МЖП, мм	12	12	12,5	11	10,5	11,5
ЗС, мм	8	8	8	11	10,5	11
ОТС	0,16	0,15	0,16	0,16	0,15	0,14
ИММ ЛЖ, г/м ²	101	103	109	170	170	184
ФВЛЖ (Sim), %	47	55	52	46	45	44
КДР ЛЖ, мм	48	52	50	66	66	75
КДО ЛЖ, мл	139	132	145	225	230	255
КСО ЛЖ, мл	72	73	73	121	120	130
ПЖ, мм	35	34	35	43	42	45
ТАРСЕ, мм	18	18	20	25	26	19
рЛА, мм рт. ст.	38	25	45	33	31	40

E/e'	7,24	8,49	10	11,3	11	14
MH, степень	-	-	-	1	1	2–3

Примечания: **Представлены данные ЭхоКГ, выполненных в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по стандартному протоколу Центра Алмазова.

АК — аортальный клапан; Восх Ао — восходящий отдел аорты; ЗС — задняя стенка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; ЛА — легочная артерия; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; МН — митральная недостаточность; ОТС — относительная толщина стенок; ПЖ — правый желудочек; ФВЛЖ (Sim) — фракция выброса левого желудочка по Симпсон; Vmax — максимальная скорость кровотока; E/e' — отношение скорости митрального потока к скорости движения митрального кольца в области межжелудочковой перегородки; рЛА — давление в легочной артерии; TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) — систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана.

Notes: **Data from echocardiography performed at the V.A. Almazov NMRC according to the center's standard protocol are presented.

AV — aortic valve; Asc Ao — ascending aorta; PW — posterior wall; LVMI — left ventricular mass index; LAVI — left atrial volume index; LVEDD — left ventricular end-diastolic dimension; LVEDV — left ventricular end-diastolic volume; PA — pulmonary artery; LV — left ventricle; LA — left atrium; IVS — interventricular septum; MR — mitral regurgitation; RWT — relative wall thickness; RV — right ventricle; LVEF (Sim) — left ventricular ejection fraction (Simpson's method); Vmax — maximum velocity; E/e' — ratio of mitral inflow velocity to mitral annular tissue velocity (septal); PASP — pulmonary artery systolic pressure; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion.

межжелудочковой артерии (ПМЖА) в средней трети до 80 %); одномоментно выполнена ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной ОА. В ту же госпитализацию выполнена ангиопластика со стентированием ПМЖА. Достигнута полная реваскуляризация миокарда. Диагностирована дислипидемия, ХОБЛ, язвенная болезнь желудка (ремиссия), ХСНунФВ II ФК, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 48 %. На момент включения в наблюдательный протокол Центра Алмазова (май 2018 г.) пациент находился на стабильной терапии более 3 мес., значимо не ограничивал себя в физической нагрузке, явления ХСНунФВ соответствовали I ФК (ФВЛЖ 47 %). По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) выявлено атеросклеротическое поражение, максимальный стеноз до 25 %. В дальнейшем больной наблюдался у кардиолога амбулаторно по месту жительства, рекомендуемые препараты принимал регулярно.

С 2019 г. прогрессирование болевого синдрома в тазобедренных суставах, диагностирован двухсторонний коксартроз. В 2020 г. и 2021 г. выполнено этапное эндопротезирование тазобедренных суставов. В 2024 г. мужчина переносит субарахноидальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы церебральной артерии, потребовавшей экстренной госпитализации и эндоваскулярного лечения.

Пациент 2, 65 лет (на момент включения в исследование в 2018 г.), без отягощенной наследственности по ССЗ и онкологическим заболеваниям. Длительный

стаж курения (25 лет выкуривал по 1,5 пачки сигарет в день (37 пачка/лет)); с 2017 г. не курит. Частный предприниматель, ведет малоподвижный образ жизни. Анамнез гипертонической болезни более 10 лет, без постоянной антигипертензивной терапии. Максимальные цифры АД более 200/100 мм рт. ст. Привычные цифры АД 130–140/90 мм рт. ст. Дебют ИБС с ОИМ без подъема сегмента ST задней стенки левого желудочка в марте 2017 г., в связи с чем был экстренно госпитализирован. По данным коронароангиографии выявлено двухсосудистое поражение коронарного русла (тромботическая окклюзия ОА и стеноз ПМЖА в проксимальном отделе до 70 %), одномоментно выполнена ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной ОА. В сентябре 2017 г. проведена коронарная ангиопластика со стентированием ПМЖА. Достигнута полная реваскуляризация миокарда. Диагностированы дислипидемия и хронический гастрит (ремиссия). Клинических проявлений СН выявлено не было, и больной мог рассматриваться в рамках предстадии ХСНунФВ (ФВЛЖ 40 %). На момент включения в наблюдательный протокол Центра Алмазова (сентябрь 2018 г.) пациент находился на стабильной терапии более 3 мес., однако явления ХСНунФВ соответствовали II ФК. По данным ЭхоКГ — ФВЛЖ 45 %. При дуплексном сканировании выявлен атеросклероз БЦА, кальцинированные бляшки, максимальный стеноз до 35 %. В дальнейшем больной наблюдался у терапевта амбулаторно по месту жительства, рекомендуемые препараты принимал регулярно.

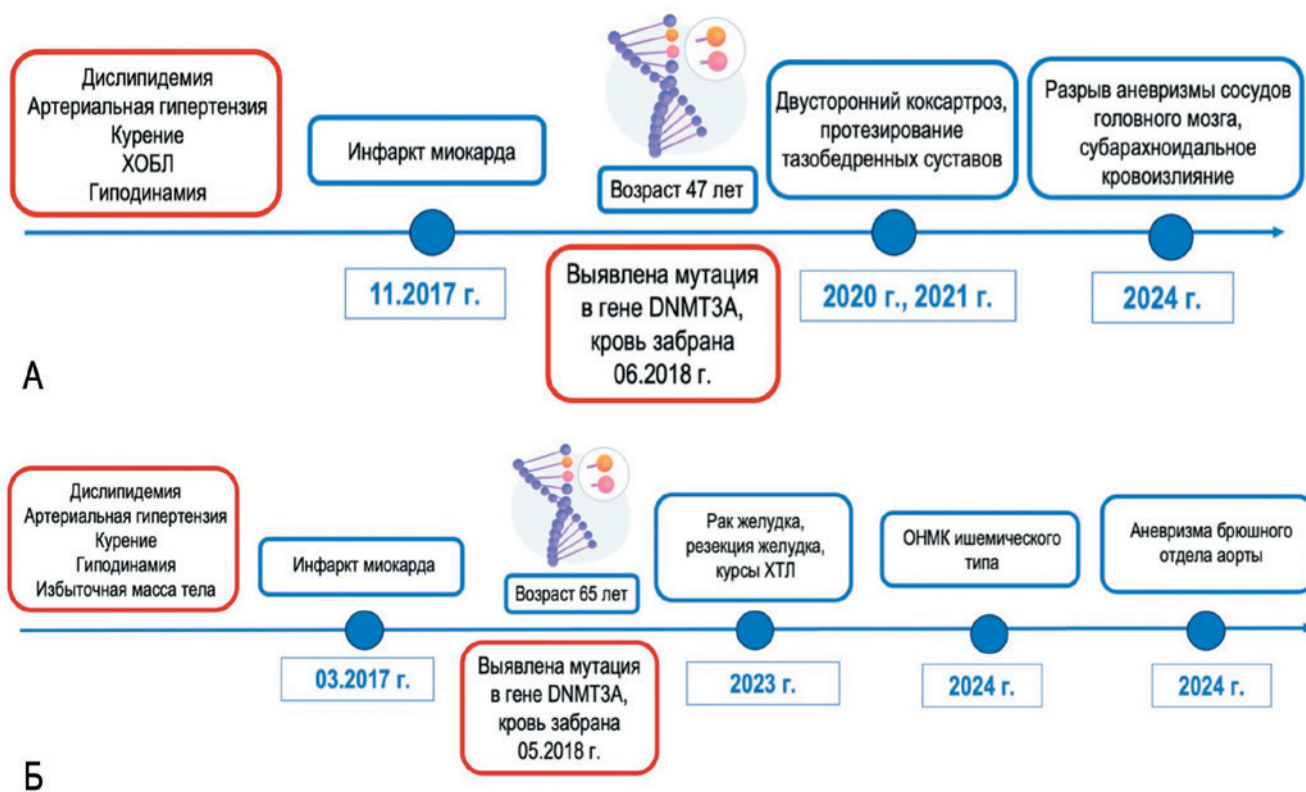
В августе 2023 г. у пациента выявлен рак желудка, гистологически верифицирована аденокарцинома желудка. Проведена субтотальная резекция желудка с двумя курсами химиотерапевтического лечения (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил). В январе 2024 г. перенес ОНМК по ишемическому типу в вертебробазиллярном бассейне, криптогенный подтип, нельзя было исключить рак-ассоциированные механизмы инсульта. В 2024 г. выявлена аневризма брюшного отдела аорты инфраренальной локализации с расширением сосуда до 30 мм и протяженностью 33 мм.

В июне 2025 г. были получены данные генетического анализа. У пациента 1 была выявлена миссенс-мутация chr: 2-25240420-T-C *DNMT3A* (VAF 15,4 %). У пациента 2 обнаружена мутация сайта сплайсинга chr: 2-25246159-C-A *DNMT3A* (VAF 8,7 %).

Ретроспективно у обоих больных констатируется наличие критериев КГНП с 2018 г. Проведена оценка рисков по шкале CHRS. На момент включения в наблюдательный протокол пациенты могли быть отнесены к группе низкого риска 5- и 10-летней трансформации КГНП в миелоидную неоплазию (кумулятивная заболеваемость 0,2 % и 0,6 % соответственно). Аналогичные результаты были получены

при оценке больных по шкале MN-predict: риски 2- и 5-летней трансформации КГНП в миелоидную неоплазию у обоих пациентов составили 0 %, риск 10-летней трансформации у пациента 1 составил 0 %, у пациента 2 — 4,3 %. Пациенты были приглашены на очный визит в Центр Алмазова для оценки клинического статуса и лабораторно-инструментальных показателей. У обоих мужчин за время наблюдения отмечался удовлетворительный контроль артериальной гипертензии. Острых коронарных событий, нарушений ритма, прогрессирования ХСН выявлено не было. За последние 2 года у респондентов регистрировались редкие приступы стенокардии напряжения на уровне II ФК. По данным ЭхоКГ (июль 2025 г.) клинически значимой отрицательной динамики со стороны структурно-функциональных параметров сердца выявлено не было. Существенных изменений лабораторных показателей не отмечалось (табл. 1 и 2). Хронология развития болезней пациентов представлена на рисунке.

Пациенты были информированы о результатах обследования. Даны рекомендации по образу жизни и диспансерному наблюдению, включая контроль клинического анализа крови в рамках стандартных протоколов основных нозологий не менее 2 раз в год.



Хронология развития болезней, ключевые события: А — Пациент 1; Б — Пациент 2

Timeline of disease progression and key clinical events: А — Patient 1; Б — Patient 2

Обсуждение

Приступая к обсуждению представленных клинических наблюдений, важно акцентировать внимание, что данные о распространенности КГНП в российской популяции на текущий момент отсутствуют. В этой связи, учитывая этнические особенности питания, встречаемость традиционных кардиометаболических факторов и экологических рисков, с большой степенью вероятности можно предположить популяционную уникальность частоты возрастных соматических мутаций клонального гемопоэза, которую еще только предстоит установить. Наряду с естественными процессами старения не исключается и генетическая предрасположенность, способствующая накоплению соматических мутаций в гемопоэтических стволовых клетках. Стоит отметить, что целевое секвенирование, используемое в наших случаях, обеспечивает достаточную глубину покрытия и чувствительность к более мелким клонам и, следовательно, выявляет больше людей с КГНП, чем полноэкзомное секвенирование или секвенирование всего генома, которые имеют обычно гораздо меньшую глубину покрытия, обнаруживая клоны с $VAF \geq 3\%$ и $VAF \geq 7\%$ соответственно [13].

Ген *DNMT3A* играет ключевую роль в эпигенетической регуляции, участвуя в процессе метилирования ДНК. Мутации в данном гене определяют механизмы воспалительного ответа и дисрегуляции иммунологических процессов. *DNMT3A* является наиболее часто мутирующим геном клонального гемопоэза и ассоциирован не только с онкогематологическими заболеваниями, но и с широким спектром сердечно-сосудистых состояний: коронарным и периферическим атеросклерозом, ранним развитием ИБС и ОИМ (в возрасте до 50 лет), дебютом и тяжестью течения ХСН преимущественно ишемической этиологии со сниженной ФВЛЖ. Более подробно о КГНП и сердечной недостаточности нами было сказано ранее [5]. Лица с *DNMT3A* имеют повышенный риск ишемического и геморрагического инсульта. Мутации *DNMT3A* занимают лидирующую позицию среди других маркеров КГНП при ХОБЛ, ряде системных заболеваний соединительной ткани, воспалительных заболеваниях кишечника, хронической болезни почек и остеопорозе [8]. Единичные исследования показывают, что каждый второй пациент с тотальным эндопротезированием тазобедренных суставов имеет маркеры клонального гемопоэза, причем в 30 % случаев выявляется драйверный ген *DNMT3A* [13]. КГНП ассоциирован с увеличением риска заболеваний периферических артерий на 58–66 %, прежде всего атеросклеротического характера, в различных бассейнах, а также формированием

аневризм; более того, риски поражения артерий напрямую связаны с размером клона [14, 15]. КГНП часто встречается среди пациентов с солидными опухолями, при этом мутации в *DNMT3A* наряду с мутациями в других генах являются наиболее распространенными, различаясь в зависимости от типа рака. Ряд работ демонстрируют наибольшую встречаемость мутаций *DNMT3A* при раке легкого и желудка [16].

Представленные клинические случаи, на наш взгляд, иллюстрируют определенную событийную взаимосвязь ассоциированных состояний с маркером КГНП и дебютом ряда вышеописанных нозологий. Хотя зависимость может быть и не столь очевидна. В течение семилетнего отрезка на фоне КГНП мы видим относительно благополучную динамику ИБС и ХСН, но развитие других, ассоциированных с клональным гемопоэзом состояний. Стоит обратить внимание, что пациенты в возрасте 50 лет и старше, когда в основном и обнаруживаются маркеры КГНП, в большинстве случаев мультиморбидны, что затрудняет оценку причинно-следственных связей.

При обнаружении КГНП у пациентов без гематологической патологии перед врачами встает вопрос о дальнейшей тактике ведения таких респондентов. К сожалению, клинические рекомендации по КГНП до сих пор в значительной степени отсутствуют. Сегодня можно воспользоваться расчетом индивидуальных рисков с помощью описанных выше прогностических моделей, таких как CHRS и MN-predict, которые могут сориентировать в выявлении лиц с неблагоприятным прогнозом и повышенным риском трансформации клонального гемопоэза в миелоидные неоплазии. У пациентов с высоким риском прогрессирования миелолипролиферативных заболеваний целесообразно начать регулярный мониторинг показателей крови. Немаловажную роль в выборе целевой популяции для мониторинга играют мутации в генах высокого риска, множественные мутации и большая представленность клона ($VAF \geq 10\%$). Оптимальные сроки для последующего клинического наблюдения неизвестны, но предлагается проводить мониторинг общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы не реже двух раз в год [17].

Наиболее актуальный клинический вопрос о том, как снизить сердечно-сосудистый риск у носителей КГНП, остается открытым. Влияние на факторы риска ССЗ в рамках первичной и вторичной профилактики, включая отказ от курения, оптимальный контроль кардиометаболических факторов риска, а также изменение диеты и регулярные физические нагрузки, представляется обоснованным.

Таким образом, можно заключить, что КГНП — своеобразный маркер биологического возраста,

имеющий определенный прогностический потенциал в отношении ряда сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых событий. На текущий момент остаются пробелы в отношении управления рисками заболеваний у пациентов с этим феноменом. По мере накопления знаний, представляется, что мы сможем получить ответы на ряд нижеперечисленных вопросов в реальной клинической практике. Каким группам населения может быть полезен скрининг на КГНП? С какой периодичностью следует проводить последующее наблюдение пациентов с КГНП, с точки зрения клинической эффективности? Какие протоколы наиболее обоснованы для носителей КГНП с известным/ранее выявленным злокачественным новообразованием? Должны ли эти протоколы отличаться от протоколов для пациентов без онкологического диагноза? Следует признать непростой тему консультирования и ведения больных с КГНП в реальной клинической практике. Оптимальным видится мультидисциплинарный подход, возможно, в контексте специализированных амбулаторных клиник в рамках превентивной персонализированной медицины [18, 19].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 125-75-30010, <https://rscf.ru/project/25-75-30010/>. / The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 25-75-30010), <https://rscf.ru/project/25-75-30010/>.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований. / The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список литературы / References

1. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood dna sequence. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(26):2477–2487. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1409405>
2. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9–16. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2015-03-631747>
3. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):111–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1701719>
4. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(26):2488–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1408617>
5. Лясникова Е. А., Иванченко Л. Ю., Козлова С. Н. и др. Клональный гемопоэз неопределенного потенциала и хроническая сердечная недостаточность. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):6016. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6016>
6. Lyasnikova EA, Ivanchenko LY, Kozlova SN, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):6016. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6016>
7. Marshall CH, Gondek LP, Luo J, Antonarakis ES. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential in patients with solid tumor malignancies. *Cancer Res*. 2022;82(22):4107–4113. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-0985>
8. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):374–382.e4. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2017.07.010>
9. Cacic AM, Schulz FI, Germing U, et al. Molecular and clinical aspects relevant for counseling individuals with clonal hematopoiesis of indeterminate potential. *Front Oncol*. 2023;13. <https://doi.org/10.3389/FONC.2023.1303785>
10. Singh J, Li N, Ashrafi E, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential as a prognostic factor: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2024;8(14):3771–3784. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2024013228>
11. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(26):2488–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1408617>
12. Weeks LD, Niroula A, Neuberger D, et al. Prediction of risk for myeloid malignancy in clonal hematopoiesis. *NEJM Evidence*. 2023;2(5). <https://doi.org/10.1056/EVIDOA2200310>
13. Gu M, Kovilakam SC, Dunn WG, et al. Multiparameter prediction of myeloid neoplasia risk. *Nat Genet*. 2023;55(9):1523–1530. <https://doi.org/10.1038/S41588-023-01472-1>
14. Hecker JS, Hartmann L, Rivière J, et al. CHIP and hips: clonal hematopoiesis is common in patients undergoing hip arthroplasty and is associated with autoimmune disease. *Blood*. 2021;138(18):1727–1732. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020010163>
15. Tan HSV, Jiang H, Wang SSY. Biomarkers in clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) linking

cardiovascular diseases, myeloid neoplasms and inflammation. *Ann Hematol.* 2025;104(3):1355–1366. <https://doi.org/10.1007/S00277-025-06244-X/TABLES/1>

15. Tan Y, Zhu X, Huang Y, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential is associated with incident abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2025;45(7):1326–1336. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.322630>

16. Li Z, Huang W, Yin JC, et al. Comprehensive next-generation profiling of clonal hematopoiesis in cancer patients using paired tumor-blood sequencing for guiding personalized therapies. *Clin Transl Med.* 2020;10(7). <https://doi.org/10.1002/CTM2.222>

17. Петинати Н. А., Дризе Н. И. Клональное кроветворение и его роль в развитии гематологических заболеваний. *Гематология и трансфузиология.* 2021;66(4):580–592. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-580-592>

Petinati NA, Drize NI. Clonal hematopoiesis and its role in the development of hematological diseases. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2021;66(4):580–592. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-580-592>

18. Hoermann G. Clinical significance of clonal hematopoiesis of indeterminate potential in hematology and cardiovascular disease. *Diagnostics.* 2022;12(7). <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12071613>

19. Libby P, Sidlow R, Lin AE, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(4):567–577. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2019.06.007>

Информация об авторах:

Чебан Людмила Юрьевна — аспирант кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, врач-кардиолог клиники, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-1337-5446>;

Лясникова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, заведующая НИО кардио-рено-метаболических нарушений НИИ метаболического синдрома, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>;

Лобода Александр Александрович — кандидат технических наук, старший научный сотрудник НИЛ компьютерного моделирования и искусственного интеллекта, Научно-исследовательский центр развития искусственного интеллекта в медицине, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0285-5841>;

Сокольникова Полина Сергеевна — врач — лабораторный генетик центральной клинико-диагностической лаборатории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7833-7840>;

Скитченко Ростислав Константинович — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИЛ компьютерного моделирования и искусственного интеллекта, Научно-исследовательский центр развития искусственного интеллекта в медицине, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7203-8206>;

Куулар Айлаана Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8869-8655>;

Тав Зоя Кибар Берфин Меметовна — врач-кардиолог клиники, старший лаборант кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0000-3385-7228>;

Козлова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9967-697X>;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, академик РАН, генеральный директор, заведующий кафедрой факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, директор НИИ метаболического синдрома, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>.

Вклад авторов:

Чебан Л. Ю. — разработка концепции, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на английский язык, анализ материала, редактирование; Лясникова Е. А. — разработка концепции, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, редактирование; Костарева А. А. — разработка концепции, редактирование; Шляхто Е. В. — разработка концепции, написание текста, анализ материала, редактирование; Козлова С. Н. — написание текста, обзор литературы; Сокольникова П. С. — сбор и обработка материала, анализ материала; Куулар А. А. — сбор и обработка материала, анализ материала; Тав З. К. Б. М. — сбор и обработка материала, анализ материала; Лобода А. А. — анализ материала, биоинформатический анализ; Скитченко Р. К. — анализ материала, биоинформатический анализ.

Authors information:

Lyudmila Yu. Cheban, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education; Cardiologist, Clinic, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0009-1337-5446>;

Elena A. Lyasnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education; Head of the Cardio-Reno-Metabolic Disorders Research Unit, Metabolic Syndrome Research Institute, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>;

Alexander A. Loboda, PhD of Technical Sciences, Senior Researcher, Computer Modeling and Artificial Intelligence Laboratory, Research Center for the Development of Artificial Intelligence in Medicine, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0285-5841>;

Polina S. Sokolnikova, Laboratory Geneticist, Central Clinical Diagnostic Laboratory, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7833-7840>;

Rostislav K. Skitchenko, PhD of Biological Sciences, Junior Researcher, Computer Modeling and Artificial Intelligence Laboratory, Research Center for the Development of Artificial Intelligence in Medicine, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7203-8206>;

Aylaana A. Kuular, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8869-8655>;

Zoia Kibar Berfin M. Tav, Cardiologist, Clinic; Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-3385-7228>;

Svetlana N. Kozlova, DSc, Professor, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9967-697X>;

Anna A. Kostareva, DSc, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics; Professor, Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9349-6257>;

Evgeny V. Shlyakhto, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences; General Director; Head of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Institute of Medical Education; Director of the Metabolic Syndrome Research Institute, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2929-0980>.

Shlyakhto E. V. — conceptualization, writing original draft, formal analysis, editing; Kozlova S. N. — writing original draft, literature review; Sokolnikova P. S. — data curation, formal analysis; Kuular A. A. — data curation, formal analysis; Tav Z. K. B. M. — data curation, formal analysis; Loboda A. A. — formal analysis, bioinformatic analysis; Skitchenko R. K. — formal analysis, bioinformatic analysis.

Поступила в редакцию / Received: 03.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 15.01.2026

Contribution of the authors:

Cheban L. Yu. — conceptualization, writing original draft, data curation, literature review, translation, formal analysis, editing; Lyasnikova E. A. — conceptualization, writing original draft, data curation, literature review, formal analysis, editing; Kostareva A. A. — conceptualization, editing;

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.419-089.843 + 615.361
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-550-561>

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации: обзор механизмов и современных препаратов

А. С. Стрильченко, П. А. Бутылин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бутылин Павел Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: butylin_pa@almazovcentre.ru

Резюме

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — современный метод лечения онкогематологических и других тяжелых заболеваний крови. Для заготовки трансплантатов преимущественно применяют мобилизацию ГСК с последующим лейкоферезом и оценкой CD34+ клеток; минимально необходимое количество для надежной репопуляции составляет 2×10^6 CD34+ клеток/кг, тогда как повышение клеточности трансплантата $> 5 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг ассоциируются с более позитивными клиническими исходами. В обзоре представлен наиболее актуальный для ГСК профиль поверхностных маркеров с описанием роли каждого из них в пролиферации и мобилизации CD34+ клеток. Были проанализированы биологические механизмы удержания и выхода ГСК из костномозговой ниши — в частности ось CXCR4/SDF-1 (CXCL12) и взаимодействие VLA-4 с VCAM-1/фибронектином. В работе представлены современные подходы к фармакологической мобилизации ГСК с подробным разбором механизмов. Классические агенты, такие как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — Г-КСФ и плериксафор, демонстрируют эффективность у большинства пациентов, но связаны с побочными эффектами и неудачами мобилизации у ~10–15 % реципиентов. Обсуждаются перспективные препараты: селективные CXCR4-антагонисты (мотиксафортид, баликсафортид), агонисты CXCR2 (MGTA-145), а также подходы, направленные на микроокружение ГСК, такие как ингибирование синтеза гепарансульфатов, активация нейрогенной оси через стимуляцию ноцицептивных нейронов капсаицином с выделением CGRP, MMP-опосредованное ремоделирование матрикса. Анализируется соотношение преимуществ (быстрая и продуктивная мобилизация, потенциально более функциональные трансплантаты) и ограничений (безопасность, трансляция доклинических данных, необходимость клинической валидации). Оценивается перспективность использования новейших препаратов и альтернативных мишеней в практике. В заключение подчёркивается потребность в сравнительных клинических исследованиях, разработке биомаркеров и персонализированных алгоритмов мобилизации для оптимизации исходов ТГСК.

Ключевые слова: ГСК, стволовые клетки крови, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, CXCR4, SDF-1, ниша костного мозга, мобилизация ГСК, Г-КСФ, плериксафор, натализумаб, капсаицин, гепарансульфаты

Для цитирования: Стрильченко А.С., Бутылин П.А. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации: обзор механизмов и современных препаратов. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):550-561. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-550-561>; <https://elibrary.ru/OQNKUD>

Mobilization of hematopoietic stem cells for transplantation: review of mechanisms and modern drugs

Aleksandr S. Strilchenko, Pavel A. Butylin

Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Pavel A. Butylin,
V.A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: butylin_pa@almazovcentre.ru

Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a modern method of treatment for oncohematological and other severe blood diseases. To prepare transplants, HSC mobilization is mainly used, followed by leukapheresis and assessment of CD34+ cells; the minimum required number for reliable repopulation is 2×10^6 CD34+ cells/kg, while an increase in the cellularity of the transplant $>5 \times 10^6$ CD34+ cells/kg is associated with more positive clinical outcomes. The review presents the most relevant profile of surface markers for HSCs, describing the role of each marker in the proliferation and mobilization of CD34+ cells. The biological mechanisms of HSC retention and exit from the bone marrow niche, such as the CXCR4/SDF-1 (CXCL12) axis and interactions between VLA-4 and VCAM-1/fibronectin, have been analyzed. The review presents current approaches to pharmacological mobilization of HSCs, with a detailed discussion of the mechanisms involved. Classical agents, such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor, demonstrate effectiveness in most patients, but are associated with side effects and mobilization failures in ~10–15 % of donors. Promising drugs, including selective CXCR4 antagonists (motixafortide, balixafortide), CXCR2 agonists (MGTA-145), and approaches targeting the microenvironment of HSCs, such as inhibition of heparan sulfate synthesis, activation of the neurogenic axis through capsaicin-stimulated nociceptive neurons, and MMP-mediated matrix remodeling are discussed. The review analyzes the advantages (rapid and productive mobilization, potentially more functional transplants) and limitations (safety, translation of preclinical data, and requirement of clinical validation). The review addresses the potential of using the latest drugs and alternative targets in practice. Also emphasized the need for comparative clinical studies, development of biomarkers, and personalized mobilization algorithms to optimize the outcomes of HSC transplantation.

Keywords: HSC, blood stem cells, hematopoietic stem cell transplantation, CXCR4, SDF-1, bone marrow niche, mobilization of HSC, G-CSF, plerixafor, natalizumab, capsaicin, heparan sulfates

For citation: Strilchenko AS, Butylin PA. Mobilization of hematopoietic stem cells for transplantation: review of mechanisms and modern drugs. *Translational Medicine*. 2025;12(6):550-561. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-550-561>; <https://elibrary.ru/OQNKUD>

Список сокращений: ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГСПГ — гепарансульфат протеогликаны.

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — медицинская процедура, которая про-

водится при тяжелых заболеваниях крови и костного мозга. По данным Центра медицинской статистики ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», количество заболеваний крови в России составило 316,7 случая на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Среди детей данный показатель в два раза выше [1]. ГСК для трансплантации могут быть получены из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови. Сбор ГСК из периферической крови является

наименее травматичным и безболезненным способом, подходящим широкому кругу пациентов. В норме у взрослого человека в циркуляции в периферической крови встречаются лишь единичные стволовые гемопоэтические клетки, количество которых недостаточно для трансплантации. Поэтому необходима процедура мобилизации — это стимулирование выхода ГСК в периферическую кровь из костного мозга с помощью лекарственных препаратов.

Ежегодно в мире проводится более 68 000 ТГСК, при этом мобилизованная периферическая кровь (ПК) является преобладающим источником ГСК как для аутологичной, так и для аллогенной трансплантации [2]. Аллогенная ТГСК предполагает поиск донора, подходящего по составу лейкоцитарных антигенов (HLA), мобилизацию ГСК и их сбор. Аутологичная ТГСК предполагает забор стволовых клеток крови у пациента и хранение собранных клеток в замороженном виде до проведения процедуры трансплантации. Затем пациенту проводят предтрансплантационное кондиционирование в определенном режиме, с использованием химиопрепаратов или лучевой терапии. Для восстановления кроветворения стволовые клетки вводят внутривенно, откуда они мигрируют в костный мозг и возобновляют продукцию клеток крови [3].

Процедура афереза

Необходимое количество стволовых клеток для трансплантации составляет 2×10^6 CD34⁺ клеток/кг. При этом известно, что повышение клеточности стволовых клеток в трансплантате до $>5 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг способствует более эффективной трансплантации [4]. Для стимуляции выхода ГСК в периферическую кровь проводят процедуру мобилизации. После мобилизации ГСК требуется собрать, оценить их количество и, по необходимости, концентрировать перед криоконсервированием и трансплантацией.

Для сбора ГСК проводится процедура афереза. Аферез — это метод, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [5]. Криоконсервирование клеток выполняется с применением криопротектора диметилсульфоксида с последующим хранением в жидком азоте [6].

Существует множество рекомендуемых схем по подсчету CD34⁺ ГСК, наиболее известен ISHAGE-протокол (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) [7]. Для этого используются методы, основанные на физических и биохимических особенностях ГСК, а также оценке поверхностных антигенных профилей — кластеров дифференцировки (CD) [8]. Они маркируются моноклональными антителами и анализируются методами проточной цитометрии и FACS (fluorescence-activated cell sorting).

В настоящее время для мобилизации используются Г-КСФ и плериксафор. Несмотря на преимущества данных препаратов, а именно многолетний клинический опыт и эффективность у большинства пациентов (в том числе в комбинации Г-КСФ+плериксафор), их применение сопряжено с рядом проблем, таких как возможные побочные эффекты, необходимость проводить продолжительный курс инъекций донору ГСК и т. д. Поэтому поиск альтернативных механизмов мобилизации и совершенствование процедуры заготовки ГСК являются актуальными проблемами гематологии и трансплантологии.

Поверхностные маркеры ГСК

Для идентификации ГСК наиболее современным является антигенный профиль Lin⁻CD34⁺CD38⁻CD45RA⁻CD49f⁺EPCR⁺ [9].

CD34:

CD34 — это однопроходный трансмембранный фосфогликопротеин, впервые идентифицированный в 1984 г. на гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках [10]. CD34 является важнейшим маркером, используемым для подсчета стволовых клеток в донорской крови перед трансплантацией. Количество CD34 позитивных клеток представляет собой ключевой критерий, используемый для отбора доноров пуповинной крови с достаточным ($\geq 2 \times 10^6$ /кг) количеством ГСК для трансплантации [11].

CD34 служит лигандом для E- и L-селектинов на эндотелии, обеспечивая адгезию ГСК к строме костного мозга [12]. Эксперименты *in vivo* подтверждают, что блокада CD34 нарушает миграцию ГСК [13]. Кроме этого, молекула CD34 играет важную роль в приживлении трансплантата: она скрывает поверхностные рецепторы от распознавания НК-клетками и макрофагами, снижая иммуногенность трансплантированных ГСК [12].

CD49f⁺ (ITGA6):

CD49f был идентифицирован как биомаркер стволовых клеток в различных системах, включая эпителиальные ткани, сердечные, эмбриональные и нейрональные стволовые клетки [14]. CD49f может выступать в качестве рецептора для ламининов [15]. Наибольшее влияние на экспрессию ITGA6 оказывают факторы, индуцирующиеся гипоксией (HIFs). Гипоксия (1–3 % O₂) активирует HIF-2α, который усиливает экспрессию CD49f на ГСК. У мышей с нокаутом HIF-2α нарушается адгезия ГСК к стромальным клеткам, что приводит к снижению количества долгоживущих ГСК на 40 % [16]. Это позволяет рассматривать CD49f как один из важнейших элементов, участвующих в правильной локализации ГСК в нише.

EPCR⁺ (Endothelial Protein C Receptor, CD201):

EPCR (CD201) — трансмембранный гликопротеин, маркирующий долгоживущие ГСК (LT-HSC) с максимальным репопуляционным потенциалом [17]. EPCR играет двойную роль: он помогает удерживать ГСК в нише костного мозга или способствует их выходу в кровь. Когда активированный протеин С (аРС) связывается с EPCR, активируется RAR1, что приводит к усилению адгезии за счет уменьшения продукции NO и активации интегрин $\alpha 4$. Напротив, при воздействии тромбина EPCR может отсоединяться от поверхности клетки под действием фермента ADAM17, что снижает адгезию и позволяет ГСК мобилизоваться в периферическую кровь через активацию CXCR4 [18].

Основные механизмы удержания ГСК в нише

Ниша гемопоэтических стволовых клеток — микроокружение ГСК в костном мозге, обеспечивающее удержание, дифференцировку и самообновление; она имеет сложный многокомпонентный состав из клеточных и внеклеточных факторов. К клеточным компонентам относятся остеобласты, эндотелиальные клетки, адипоциты, мезенхимальные стромальные клетки, CAR-клетки и Lerp⁺-перидциты, макрофаги и др. Внеклеточный компонент представлен межклеточным матриксом и секретируемыми факторами, которые участвуют в пролиферации и удержании ГСК в нише. Например, SDF-1 α , удерживающий ГСК за счет взаимодействия с CXCR4; SCF (stem cell factor), участвующий в пролиферации ГСК путем взаимодействия с c-Kit и последующей активации MAPK-сигнального пути; фибронектин и VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), взаимодействующие с интегринами на поверхности ГСК, препятствуют их выходу в периферическую кровь. Более подробно механизмы удержания описаны ранее [19]. Наибольшее терапевтическое значение для мобилизации имеют взаимодействия CXCR4 с SDF-1 α (CXCL12) и VLA-4 с фибронектином/VCAM-1, которые подробно обзвораются в этом разделе.

Взаимодействие CXCR4 и SDF-1 α (CXCL12)

Основной мишенью для мобилизации ГСК служит взаимодействие CXCR4/SDF-1 α . CXCR4 — хемокиновый рецептор на поверхности ГСК, с помощью которого они удерживаются в нише костного мозга посредством взаимодействия с SDF-1 α (Stromal cell-derived factor-1, он же CXCL12 (C-X-C motif ligand 12)), синтезируемым несколькими типами клеток, включая остеобласты, нестин-положительные (Nes⁺) мезенхимные стромальные клетки (МСК), CXCL12 обильные ретикулярные (CAR) клетки, эндотелиальные клетки, лептин-рецептор-положительные (Lerp⁺) периваскулярные клетки и т. д. [19, 20].

Активация CXCR4 через G α -i-сигналы усиливает адгезию клеток, в том числе за счет дополнительной активации интегринов. Блокада этого взаимодействия (например, антагонистом CXCR4 — плериксафором) резко увеличивает число циркулирующих CD34⁺ клеток. Современные исследования подчеркивают вклад изоформы CXCL12 γ : ее длинный С-концевой «хвост» богат положительно заряженными аминокислотными остатками и придает CXCL12 γ примерно 10-кратную аффинность к гепарансульфат протеогликанам (ГСПГ) на поверхности стромальных и эндотелиальных клеток. В результате CXCL12 γ надежно фиксируется на клеточной поверхности, стабильно активируя CXCR4 без быстрой десенситизации [21]. Повышенная концентрация CXCL12 γ на ГСПГ усиливает удержание ГСК, тогда как снижение экспрессии CXCL12 α или разрушение связей с ГСПГ ослабляют адгезионные сигналы и способствуют мобилизации.

Взаимодействие VLA-4 и фибронектин/VCAM-1

В костном мозге гемопоэтические стволовые клетки также экспрессируют интегрин $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4); он является одним из ключевых адгезионных рецепторов ниши [22, 23]. Его основные лиганды — VCAM-1 на стромальных и эндотелиальных клетках, а также фибриллярный фибронектин периваскулярного матрикса. Связывание с VCAM-1 опосредовано Ig-подобным доменом 1, что обеспечивает высокую аффинность адгезии [24]. Фибронектин формирует основной каркас внеклеточного матрикса костномозговой ниши. Кроме этого, на нем представлены участки связывания с $\alpha 4\beta 1$, что способствует адгезии ГСК [24, 25]. Взаимодействие VLA-4–VCAM-1/фибронектин обеспечивает удержание и локализацию ГСК в нише; при его блокаде наблюдается повышение числа циркулирующих CD34⁺ клеток, что подтверждает ключевую роль модуляции этого взаимодействия в мобилизации ГСК [22, 23].

Препараты, используемые для мобилизации ГСК в клинике

Мобилизация ГСК является ключевым этапом сбора стволовых клеток из периферической крови для последующей аутологичной или аллогенной трансплантации, обеспечивая восстановление кроветворной системы при гематологических заболеваниях. Основным агентом мобилизации является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Он опосредованно влияет на взаимодействие CXCR4/SDF-1 α . Г-КСФ часто используется самостоятельно или в комбинации с химиотерапией или плериксафором для пациентов с плохой мобилизацией [26]. Однако до 15 % больных сталкиваются с недостаточной мобилизацией (менее 2×10^6 CD34⁺ клеток/кг), что приводит к задержкам или неудачам в трансплантации

[26]. Побочные эффекты Г-КСФ, включая боль в костях, головные боли и гриппоподобные симптомы, способны ухудшить качество жизни пациентов [26]. Также существует потребность в улучшении методов мониторинга и прогнозирования мобилизации для идентификации пациентов с высоким риском неудачи [26]. Новые антагонисты CXCR4, такие как мотиксафортид, демонстрируют высокую эффективность, позволяя собирать более 6×10^6 CD34+ клеток/кг за меньшее число процедур афереза [27]. Текущие исследования направлены как на разработку новых агентов и мишеней для мобилизации ГСК с большей эффективностью и меньшими побочными действиями, так и на проведения метаанализов с целью выявления наиболее эффективных групп доноров [28].

Г-КСФ

Рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ; филграстим/ленограстим) является основным агентом мобилизации. Он вводится ежедневно в течение 5 или более дней либо самостоятельно (Г-КСФ в монорежиме), либо в сочетании с предшествующей химиотерапией (ХТ + Г-КСФ) [26]. Доза Г-КСФ составляет обычно 10 мкг/кг/сут. При мобилизации в монорежиме лейкоферез начинают на 3-й или 4-й день, а при схеме ХТ + Г-КСФ — после повышения уровня лейкоцитов, обычно на 10–12-й день [6]. Впервые гранулоцитарный колониестимулирующий фактор был описан как агент, вызывающий мобилизацию ГСК, в 1988 г. и с тех пор является основным для мобилизации ГСК в клинике. Механизмы действия Г-КСФ на мобилизацию ГСК опосредованы нишей и продолжают изучаться [29]. На самих ГСК рецептор к Г-КСФ не представлен, его экспрессируют клетки миеломоноцитарного ряда, включая макрофаги, которые и являются звеном, запускающим реакцию ниши костного мозга, приводящую к выходу ГСК в периферический кровоток. Основной предполагаемый механизм заключается в том, что макрофаги, вырабатывающие хемокин SDF-1 (который является основной молекулой, удерживающей ГСК в нише костного мозга), экспрессируют рецептор к Г-КСФ (G-CSFR), что позволяет Г-КСФ напрямую взаимодействовать с ними [30, 31]. Г-КСФ приводит к снижению количества макрофагов костного мозга, в то время как в других тканях, таких как селезенка, подобного снижения не происходит [32]. Конкретные пути, такие как индукция апоптоза или изменение адгезии, требуют дальнейших исследований, но известно, что снижение количества макрофагов наблюдается уже на 1–2-й день после введения Г-КСФ [33]. Это приводит к уменьшению адгезии ГСК и способствует их мобилизации в периферическую кровь.

Таким образом, уменьшение количества макрофагов в костном мозге способствует мобилизации ГСК, что согласуется с наблюдениями, согласно которым использование клондронат-нагруженных липосом (Clod-lip) для селективного разрушения макрофагов значительно усиливает мобилизацию ГСК под действием Г-КСФ [34]. Участие макрофагов в удержании ГСК в нише костного мозга подтверждается исследованием на моделях, таких как мыши с нокаутом Csf3r (гена G-CSFR), на которых показали, что действие Г-КСФ через макрофаги достаточно для мобилизации ГСК, несмотря на выраженную нейтропению [35]. Это подтверждает, что основной путь мобилизации Г-КСФ действует напрямую через макрофаги, а не через нейтрофилы, а также то, что деплеция макрофагов не опосредована гранулоцитарными протеазами, такими как нейтрофильная эстераза или катепсин G [33].

При введении Г-КСФ примерно 10–15 % пациентов не достигают минимального порога в 2×10^6 CD34+ клеток/кг, необходимого для успешного сбора ГСК [26]. Побочные эффекты встречаются в 30 % случаев, как у пациентов, так и у здоровых доноров. Наиболее частые осложнения: боли в костях, головные боли, общая слабость, спленомегалия [6]. Реже встречаются миалгии, тревога, бессонница, гипергидроз, лихорадка, тошнота, кожные реакции в месте введения [36].

Таким образом, механизм Г-КСФ-индуцированной мобилизации ГСК является непрямым, многофакторным и, вероятно, включает в себя множество стромальных компонентов [37].

Плериксафор

Плериксафор (Mozobil) — селективный ингибитор рецептора CXCR4, который регулирует удержание ГСК в нише костного мозга через взаимодействие с лигандом CXCL12 (SDF-1). Блокируя CXCR4, плериксафор нарушает эту связь, способствуя высвобождению ГСК в периферическую кровь [38]. В клинической практике плериксафор применяется в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) для усиления мобилизации ГСК у пациентов с неходжкинской лимфомой (НЛ) и множественной миеломой (ММ), значительно увеличивая сбор CD34+ клеток и сокращая количество процедур афереза [38]. Метаанализ 2024 г. показал, что комбинация Г-КСФ и плериксафора позволяет 64,9 % пациентов достичь целевого количества CD34+ клеток ($\geq 5-6 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг) по сравнению с 33,8 % — при использовании только Г-КСФ [38]. В качестве монотерапии плериксафор применяется нечасто [39].

В экспериментальном исследовании 2021 г. изучалась эффективность плериксафора у пациентов

с серповидно-клеточной анемией (SCD). В рамках фазы I исследования 23 пациента прошли мобилизацию с последующим аферезом. Медианное количество собранных CD34+ клеток составило $4,0 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон 1,5–12,0) после двух или меньшего числа циклов. Эффективность зависела от возраста, базового уровня CD34+ клеток и тяжести заболевания [39]. Это исследование подтвердило безопасность и потенциал плериксафора для терапии гематологических заболеваний. Плериксафор демонстрирует минимальные побочные эффекты, такие как легкие желудочно-кишечные расстройства и реакции в месте инъекции [38]. Его использование особенно важно для пациентов с неходжкинской лимфомой (НЛ) и множественной миеломой (ММ).

Несмотря на перечисленные преимущества, мобилизация плериксафором имеет особенность: использование плериксафора в монорежиме имеет низкую эффективность, что вынуждает использовать его совместно с Г-КСФ. Поэтому в последнее время исследуются альтернативные методы мобилизации ГСК в периферическую кровь [6].

Перспективные методы мобилизации ГСК Мотиксафортид (BL-8040)

Мотиксафортид (BL-8040) — циклический пептидный антагонист CXCR4 с пролонгированным действием [27]. Его механизм — блокада взаимодействия SDF-1 (CXCL12) с CXCR4, что нарушает удержание ГСК в нише. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы, при сочетании мотиксафортида с Г-КСФ, у 92,5 % пациентов собрали $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг за ≤ 2 сеанса афереза. При использовании Г-КСФ + плацебо только у 26,2 % удалось достичь целевого количества ($\geq 6 \times 10^6$) CD34+ клеток [27]. При этом 88,8 % пациентов, принимавших комбинацию Г-КСФ + мотиксафортид, достигли этого значения уже после одного сеанса афереза, тогда как в группе лиц, принимавших Г-КСФ в монорежиме, доля составила 9,5 % [27]. Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими в результате лечения, были реакции в месте инъекции (боль — 50 %; эритема — 27,5 %; зуд — 21,3 %). Таким образом, комбинация мотиксафортид + Г-КСФ мобилизовала значительно большее количество CD34+ клеток в течение двух процедур афереза по сравнению с плацебо + Г-КСФ, при этом преимущественно были мобилизованы примитивные ГСК, что увеличивает эффективность трансплантации и снижает вероятность реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [27].

Баликсафортид

Баликсафортид (POL6326) — макроциклический пептид, ингибитор рецептора CXCR4. Эффективность

баликсафортида была продемонстрирована на мышах и людях при использовании в качестве монотерапии [41]. В фазе клинических исследований Ia у здоровых доноров он обеспечивал мобилизацию $36,9 \pm 2,4$ кл/мкл (~ 30 % от эффекта Г-КСФ) CD34+ клеток при дозе ≥ 1500 мкг/кг. Было установлено, что максимальная мобилизация при внутривенном введении наблюдается примерно через 6–8 ч. У добровольцев результирующий уровень CD34+ клеток позволял прогнозировать сбор стандартной дозы (4×10^6 CD34+ клеток/кг) при одной аферезной процедуре. Побочных эффектов при мобилизации баликсафортидом было обнаружено гораздо меньше, чем при мобилизации Г-КСФ; в основном они включают легкие кожные реакции, которые могут быть купированы антигистаминными средствами [42]. Эти исследования позволили сделать вывод, что минимальный порог CD34+ клеток может быть достигнут после введения всего одной дозы препарата и может быть полезен для пациентов и доноров с противопоказаниями к использованию Г-КСФ.

MGTA-145 (GROβT)

MGTA-145 (GROβT) — синтетический агонист хемокинового рецептора CXCR2 (аналог GROβ) [43]. GROβ (CXCL2) активирует CXCR2, экспрессированный на гранулоцитах (нейтрофилах), а не на самих ГСК. Это вызывает высвобождение из гранулоцитов про-MMP-9. Повышенная активность MMP-9 разрушает матрикс и ослабляет удерживающие связи ГСК в нише, облегчая их выход в периферическую кровь. При этом инъекция антител против MMP-9 полностью блокирует мобилизацию, вызванную GROβ [44]. Во II фазе открытого исследования у 25 больных миеломой MGTA-145 вводили внутривенно через 2 ч. после плериксафора. Медианный совокупный выход CD34+ клеток составил $5,0 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон 1,1–16,2). Минимальный порог в $\geq 2 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг был достигнут за ≤ 2 дня у 88 % больных (68 % — за 1 день), при этом у 68 % пациентов удалось собрать $\geq 4 \times 10^6$, а у 40 % — $\geq 6 \times 10^6$ CD34+ на кг веса. Терапия оказалась безопасной: в 60 % случаев наблюдались только легкие побочные эффекты [43].

Натализумаб

Натализумаб, препарат против рассеянного склероза и болезни Крона, ингибирует $\alpha 4$ -субъединицу, которая составляет часть интегринов $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) и $\alpha 4\beta 7$ — рецепторов к фибронектину и VCAM-1 [45]. Это нарушает удержание ГСК в нише костного мозга, способствуя их мобилизации в периферическую кровь. Использование натализумаба в комбинации с Г-КСФ эффективно мобилизовало ГСК на мышах и макаках-резусах [46]. Согласно клиническим исследованиям натализумаб увеличивает количество циркулирующих

CD34+ клеток с 3,3 кл/мкл до 10,4 кл/мкл через 72 ч. после инфузии, что свидетельствует об успешной мобилизации CD34+ клеток у людей [47, 48]. Однако его ассоциация с развитием потенциально смертельного заболевания — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) — не позволяет использовать его в клинической мобилизации [49]. Дальнейшие исследования этой мишени предоставляют возможность открыть более перспективные препараты.

Капсаицин и форсколин

Недавние исследования показали, что капсаицин, вещество, содержащееся в перце чили, способствует Г-КСФ-индуцированной мобилизации ГСК посредством ноцицептивных нейронов [50]. Ноцицептивные нейроны участвуют в восприятии боли в тканях, подверженных воздействию внешней среды, таких как кожа, легкие и кишечник. Известно, что острые специи вызывают ноцицептивный нервный ответ.

В недавнем исследовании мобилизация ГСК с помощью Г-КСФ у мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием капсаицина, была в 2 раза эффективнее (1200 кл/мл), чем у мышей, которые не получали капсаицин с пищей (600 кл/мл). При его воздействии на ноцицептивные нейроны, окончания, находящиеся в костном мозге, выделяют кальцитонин ген-родственный пептид (Calcitonin gene-related peptide, CGRP). CGRP связывается с рецепторами на ГСК и мобилизует их выход из ниши [50]. В качестве рецептора к CGRP выступает CALCRL (calcitonin-receptor-like receptor) в сочетании с белком RAMP1 (Receptor activity modifying protein 1) [51]. Он необходим для транспортировки CALCRL к плазматической мембране [52]. CGRP активирует в клетке аденилатциклазный сигнальный путь, который, по неизвестному на момент написания статьи механизму, стимулирует мобилизацию ГСК [53]. Этот факт подтверждается еще и тем, что при введении форсколина — diterпеноида, способного активировать аденилатциклазу и повышать уровень циклического АМФ в клетке, минуя рецепторы на клеточной поверхности, — увеличился выход ГСК из ниши в периферическую кровь [50]. Таким образом, капсаицин и форсколин в будущем могут использоваться для увеличения выхода ГСК при Г-КСФ-индуцированной мобилизации или, возможно, стать самостоятельными агентами мобилизации.

Ингибирование синтеза гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ)

Предполагается, что в кроветворении гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ) играют потенциальную роль в компартментализации костного мозга, формируя

матрицы, которые удерживают нужные цитокины и морфогены вблизи ГСК. Была выдвинута гипотеза, что градиенты цитокинов и морфогенов необходимы для удержания ГСК в нише. Действительно, делеция гена *Ext1*, который кодирует гликозилтрансферазу, необходимую для синтеза гепарансульфата, в стромальных клетках Mx1+ костного мозга, повлияла на локализацию и удержание ГСК в нише. ГСПГ, синтезируемые стромальными клетками костного мозга, химически удерживают CXCL12 γ на поверхности ниши, обеспечивая стабильную активацию оси CXCL12–CXCR4 и удержание ГСК [54]. Удаление ГСПГ (химически или за счет делеции гена *EXT1*) уменьшает мембранно-связанный CXCL12 γ , а также снижает VCAM-1 — лиганд к интегрину α 4 β 1 (VLA-4) — через активацию АКТ–FOXO1 и ослабляет взаимодействие ГСК с нишей, приводя к усиленному их выходу в кровь и селезенку у мышей [55]. Кроме того, было показано, что ГСК, мобилизованные с помощью ингибирования гепарансульфата, обладают лучшей способностью к восстановлению кроветворения в первичных и вторичных трансплантатах мышей по сравнению с ГСК, мобилизованными с помощью Г-КСФ [37]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование синтеза гепарансульфата или гликозилтрансферазы снижает адгезию ГСК к нише костного мозга и в будущем может быть использовано, как альтернативный метод мобилизации ГСК.

Заключение

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток — важнейший этап для успешной заготовки клеток при аутологичной и аллогенной трансплантации. Модернизация и персонализация этого этапа напрямую повышают доступность и безопасность ТГСК.

Классические подходы к мобилизации — ежедневная инъекционная схема Г-КСФ и блокада взаимодействия CXCR4/SDF-1 плексафором — остаются клиническим стандартом, однако имеют заметные ограничения: у значимой доли пациентов мобилизация оказывается недостаточной, а сами схемы связаны с некоторыми побочными эффектами. Это стимулирует поиск альтернативных механизмов мобилизации ГСК, повышающих выход CD34+ клеток и уменьшающих негативные последствия.

Современные стратегии мобилизации демонстрируют две важные тенденции (табл.). Во-первых, развитие селективных антагонистов CXCR4 (мотиксафортид/BL-8040, баликсафортид/POL6326 и др.) позволяет получить более быстрый и более продуктивный выход истинных ГСК с меньшим числом процедур афереза и незначительными побочными эффектами; эти агенты перспективны для пациентов с недостаточной мобилизацией и тех, у кого

Таблица. Сравнение препаратов, используемых для мобилизации ГСК

Table. Comparison of drugs used for HSC mobilization

Вещество	Механизм	Использование в клинике	Преимущества	Недостатки	Литература
Г-КСФ (G-CSF)	Снижает количество макрофагов, продуцирующих SDF-1 (CXCL12), ослабляя удержание HSC в нише.	Применяется в клинической практике	Клинический стандарт, широкая доступность и отработанная практика.	10–15 % пациентов не достигают порога мобилизации; частые тяжелые побочные эффекты.	[26–36]
Плериксафор (AMD3100, Mozobil)	Селективный антагонист рецептора CXCR4, блокирует взаимодействие CXCR4–CXCL12 и способствует высвобождению ГСК.	Применяется в клинической практике в комбинации с Г-КСФ	Увеличивает выход CD34+ и сокращает число процедур афереза при комбинации с Г-КСФ.	Низкая эффективность в монотерапии; чаще всего используется совместно с Г-КСФ.	[38–40]
Мотиксафортид (BL-8040)	Селективный антагонист рецептора CXCR4 с пролонгированным действием, блокирует взаимодействие CXCR4–CXCL12 и способствует высвобождению ГСК.	Клинические исследования	Увеличивает выход CD34+ и сокращает число процедур афереза.	Реакции в месте инъекции (боль, эритема, зуд) и другие локальные реакции.	[27]
Баликсафортид (POL6326)	Селективный антагонист рецептора CXCR4, блокирует взаимодействие CXCR4–CXCL12 и способствует высвобождению ГСК.	Клинические исследования	Выход CD34+ может достигать пороговых уровней уже после одной дозы; значительно меньше побочных эффектов по сравнению с Г-КСФ.	Мобилизационный эффект по абсолютным числам ниже, чем у Г-КСФ (~30 %); требует дальнейшей оценки в клинике.	[41, 42]
MGTA-145 (GROβT)	Агонист CXCR2 на гранулоцитах, которые высвобождают MMP-9, что приводит к разрушению матрикса и ослаблению удерживающих ГСК связей.	Клинические исследования	Действует на альтернативную мишень, увеличивает выход CD34+ и сокращает число процедур афереза.	Побочные эффекты в основном легкие (~60 % случаев); требуется дополнительная оценка безопасности.	[43, 44]
Натализумаб	Моноклональное антитело к α4-субъединице интегринов (α4β1/VLA-4 и α4β7).	Клинические исследования	Действует на альтернативную мишень, увеличивает выход CD34+ и сокращает число процедур афереза.	Ассоциирован с риском ПМЛ — ограничивает применение в клинике.	[45–49]

Капсаицин / Форсколин	Активируют ноцицептивные нейроны → выделение CGRP.	Доклинические исследования	Альтернативный путь мобилизации через нейрогенную ось; может усиливать эффект Г-КСФ.	Доклинические данные; вопросы безопасности и трансляции на человека требуют изучения.	[50–51]
Ингибирование синтеза ГСПГ	Уменьшение мембранно-связанного CXCL12γ и снижение VCAM-1 через АКТ–FOXO1.	Доклинические исследования	Действует на альтернативную мишень, улучшая репопуляцию и приживаемость трансплантированных клеток.	Экспериментальная стадия; требуется разработка безопасных агентов и клинические исследования	[54, 55]

имеются противопоказания к многодневному курсу Г-КСФ. Во-вторых, появляются подходы, нацеленные не на сам рецептор CXCR4, а на микросреду ниши: активация нейрогенной оси (капсаицин → CGRP), модуляция ММР-зависимого разрушения матрикса (через CXCR2/GROβ-миметики) и ингибирование синтеза гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ). Данные подходы показали способность усиливать выход ГСК в кровь и при этом сохранять высокую репопулирующую активность мобилизованных клеток.

Особо важно, что терапия, нацеленная на компоненты ниши (например, ГСПГ), не только облегчает мобилизацию, но и может улучшать качество трансплантата. Мобилизованные таким образом ГСК в доклинических моделях демонстрировали лучшую способность к восстановлению гемопоэза при первичных и повторных трансплантациях по сравнению с Г-КСФ-мобилизованными клетками (табл.). Это открывает перспективу получения более функциональных трансплантатов при меньшей нагрузке на донора.

Необходимо проводить сравнительные клинические исследования новых агентов и комбинаций, развивать биомаркеры и алгоритмы прогнозирования недостаточной мобилизации, а также оценивать долгосрочную функцию и риск осложнений у реципиентов при использовании альтернативных методов. В перспективе мультитаргетные схемы и персонализированный выбор протокола мобилизации позволят уменьшить число неудачных заборов, снизить побочные эффекты и расширить группу пациентов и доноров, пригодных для ТГСК.

Таким образом, интеграция различных подходов к мобилизации, подкрепленная надежными клиническими исследованиями, способна сделать процедуру заготовки ГСК более эффективной, безопасной и доступной — что имеет прямое клиническое значение для практики трансплантологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Благодарности / Acknowledgement

Авторы выражают чрезвычайную признательность заведующему отделом трансплантации РосНИИГТ ФМБА к.м.н. Моторину Дмитрию Васильевичу за консультации по клиническим вопросам. Работа была инициирована в рамках научного марафона студентов ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. / The authors express their sincere gratitude to Dmitry Vasilyevich Motorin, M.D., Head of the Transplantation Department at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the FMBA, for his consultations on clinical issues. This work was initiated within the framework of the scientific marathon of students from the Institute of Medical Education of the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Список литературы / Reference

1. Болезни крови и кроветворных органов [Интернет]. Центр медицинской статистики ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2023 [цитировано 13 сентября 2025]. Доступно по ссылке: <https://niioz.ru/news/bolezni-krovi-i-krovotvornykh-organov/>
Diseases of the blood and blood-forming organs [Internet]. Center for Medical Statistics NIIOZ; 2023 [cited 2025 Sep 13]. Available from: <https://niioz.ru/news/bolezni-krovi-i-krovotvornykh-organov/>

2. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):778–785. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.18>
3. Takami A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2018;107(5):513–518. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2412-8>
4. To LB, Levesque JP, Herbert KE, et al. Mobilisation strategies for normal and malignant cells. *Pathology.* 2011; 43(6): 547–565. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834a9eb8>
5. Афанасьева О. И., Воинов В. А., Гольдфарб Ю. С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб; 2016. С. 7–15.
Afanasyeva OI, Voinov VA, Goldfarb YS. Extracorporeal hemocorrection: terminology, linguistic correspondences. SPb; 2016. Pp. 7–15. (In Russ.)
6. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика; 2020. 320 с.
Protocols for the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells / Ed. by VG Savchenko. Moscow: Praktika; 2020. 320 p. (In Russ.)
7. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. *J Hematother.* 1996;5(3):213–226. <https://doi.org/10.1089/scd.1.1996.5.213>
8. Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood.* 2015;125(17):2605–2613. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-570200>
9. Rix B, Maduro AH, Bridge KS, Grey W. Markers for human haematopoietic stem cells: The disconnect between an identification marker and its function. *Front Physiol.* 2022;13:1009160. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1009160>
10. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, et al. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol.* 1984;133(1):157–165.
11. Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies. *Sci Transl Med.* 2018;10(436):eaap9630. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap9630>
12. Rodrigues CR, Moga S, Singh B, et al. CD34 Protein: Its expression and function in inflammation. *Cell Tissue Res.* 2023;393(3):443–454. <https://doi.org/10.1007/s00441-023-03811-4>
13. Hughes MR, Canals Hernaez D, Cait J, et al. A sticky wicket: Defining molecular functions for CD34 in hematopoietic cells. *Exp Hematol.* 2020;86:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.05.004>
14. Krebsbach PH, Villa-Diaz LG. The role of integrin $\alpha 6$ (CD49f) in stem cells: more than a conserved biomarker. *Stem Cells Dev.* 2017;26(15):1090–1099. <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0319>
15. Goel HL, Gritsko T, Pursell B, et al. Regulated splicing of the $\alpha 6$ integrin cytoplasmic domain determines the fate of breast cancer stem cells. *Cell Rep.* 2014;7(3):747–761. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.059>
16. Anjos-Afonso F, Currie E, Palmer HG, et al. CD34(-) cells at the apex of the human hematopoietic stem cell hierarchy have distinctive cellular and molecular signatures. *Cell Stem Cell.* 2013;13(2):161–174. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.05.025>
17. Fares I, Chagraoui J, Lehnertz B, et al. EPCR expression marks UM171-expanded CD34+ cord blood stem cells. *Blood.* 2017;129(25):3344–3351. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-750729>
18. Gur-Cohen S, Itkin T, Chakrabarty S, et al. PAR1 signaling regulates the retention and recruitment of EPCR-expressing bone marrow hematopoietic stem cells. *Nat Med.* 2015;21(11):1307–1317. <https://doi.org/10.1038/nm.3960>
19. Протасов Д. А., Бутылин П. А. Хоуминг стволовых клеток крови: биология и клинические перспективы. *Трансляционная медицина.* 2025;12(4):373–386. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-4-373-386>; <https://elibrary.ru/KZFHHA>
20. Protasov DA, Butylin PA. Hematopoietic stem cell homing: biology and clinical perspectives. *Translational Medicine.* 2025;12(4):373–386. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-4-373-386>; <https://elibrary.ru/KZFHHA>
21. Janssens R, Struyf S, Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(4):299–311. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.107>
22. Lantermans HC, Ma F, Kuil A, et al. Presentation of CXCL12 γ by heparan sulfate proteoglycans activates CXCR4 without desensitization in normal and malignant B cells. *Blood Adv.* 2025;9(9):2307–2320. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014396>
23. Grenier JMP, Testut C, Fauriat C, et al. Adhesion molecules involved in stem cell niche retention during normal hematopoiesis and in acute myeloid leukaemia. *Front Immunol.* 2021;12:756231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756231>
24. Li D, Xue W, Li M, et al. VCAM-1+ macrophages guide the homing of HSPCs to a vascular niche. *Nature.* 2018;564(7734):119–124. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0709-7>
25. Pickett JR, Wu Y, Ta HT. VCAM-1 as a common biomarker in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: unveiling the dual anti-inflammatory and anti-cancer capacities of anti-VCAM-1 therapies. *Cancer Metastasis Rev.* 2025;44(2):40. <https://doi.org/10.1007/s10555-025-10258-2>
26. Wirth F, Lubosch A, Hamelmann S, et al. Fibronectin and its receptors in hematopoiesis. *Cells.* 2020;9(12):2717. <https://doi.org/10.3390/cells9122717>
27. Prisciandaro M, Santinelli E, Tomarchio V, et al. Stem cells collection and mobilization in adult autologous/allogeneic transplantation: critical points and future challenges. *Cells.* 2024;13(7):586. <https://doi.org/10.3390/cells13070586>

27. Crees ZD, Rettig MP, Jayasinghe RG, et al. Motixafortide and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(4):869–879. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02273-z>
28. Shi C, Zeng X, Ge J, et al. Machine learning-based prediction of G-CSF-induced hematopoietic stem cell mobilization outcomes in healthy volunteers. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(10):1316–1324. <https://doi.org/10.1038/s41409-025-02666-3>
29. Greenbaum A, Link D. Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. *Leukemia.* 2011;25(2):211–217. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.248>
30. Seyfried AN, Maloney JM, MacNamara KC. Macrophages orchestrate hematopoietic programs and regulate HSC function during inflammatory stress. *Front Immunol.* 2020;11:1499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01499>
31. Christopher MJ, Rao M, Liu F, et al. Expression of the G-CSF receptor in monocytic cells is sufficient to mediate hematopoietic progenitor mobilization by G-CSF in mice. *J Exp Med.* 2011;208(2):251–260. <https://doi.org/10.1084/jem.20101700>
32. Winkler IG, Pettit AR, Raggatt LJ, et al. Hematopoietic stem cell mobilizing agents G-CSF, cyclophosphamide or AMD3100 have distinct mechanisms of action on bone marrow HSC niches and bone formation. *Leukemia.* 2012;26(7):1594–1601. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.17>
33. Winkler IG, Sims NA, Pettit AR, et al. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. *Blood.* 2010;116(23):4815–4828. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-253534>
34. Chow A, Lucas D, Hidalgo A, et al. Bone marrow CD169+ macrophages promote the retention of hematopoietic stem and progenitor cells in the mesenchymal stem cell niche. *J Exp Med.* 2011;208(2):261–271. <https://doi.org/10.1084/jem.20101688>
35. Tay J, Levesque JP, Winkler IG. Cellular players of hematopoietic stem cell mobilization in the bone marrow niche. *Int J Hematol.* 2017;105(2):129–140. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2162-4>
36. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199–3212. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
37. Yu VW, Scadden DT. Hematopoietic stem cell and its bone marrow niche. *Curr Top Dev Biol.* 2016;118:21–44. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.01.009>
38. Li Y, Qiu X, Lei Y, Zhou R. G-CSF + plerixafor versus G-CSF alone mobilized hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2024;56(1):2329140. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2329140>
39. Chen YB, Le-Rademacher J, Brazauskas R, et al. Plerixafor alone for the mobilization and transplantation of HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cells. *Blood Adv.* 2019;3(6):875–883. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018027599>
40. Leonard A, Sharma A, Uchida N, et al. Disease severity impacts plerixafor-mobilized stem cell collection in patients with sickle cell disease. *Blood Adv.* 2021;5(9):2403–2411. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004232>
41. Bilgin YM. Use of plerixafor for stem cell mobilization in the setting of autologous and allogeneic stem cell transplantations: an update. *J Blood Med.* 2021;12:403–412. <https://doi.org/10.2147/JBM.S307520>
42. Karpova D, Bräuninger S, Wiercinska E, et al. Mobilization of hematopoietic stem cells with the novel CXCR4 antagonist POL6326 (balixafortide) in healthy volunteers—results of a dose escalation trial. *J Transl Med.* 2017;15(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1107-2>
43. Sidana S, Bankova AK, Hosoya H, et al. Phase II study of novel CXCR2 agonist and Plerixafor for rapid stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):173. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01152-1>
44. Pelus LM, Fukuda S. Peripheral blood stem cell mobilization: the CXCR2 ligand GRObeta rapidly mobilizes hematopoietic stem cells with enhanced engraftment properties. *Exp Hematol.* 2006;34(8):1010–1020. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.04.004>
45. Ashok D, Polcik L, Dannewitz Prosseda S, et al. Insights into bone marrow niche stability: an adhesion and metabolism route. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9:798604. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.798604>
46. Craddock CF, Nakamoto B, Andrews RG, et al. Antibodies to VLA4 integrin mobilize long-term repopulating cells and augment cytokine-induced mobilization in primates and mice. *Blood.* 1997;90(12):4779–4788.
47. Zohren F, Toutzaris D, Klärner V, et al. The monoclonal anti-VLA-4 antibody natalizumab mobilizes CD34+ hematopoietic progenitor cells in humans. *Blood.* 2008;111(7):3893–3895. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-120329>
48. Jing D, Oelschlaegel U, Ordemann R, et al. CD49d blockade by natalizumab in patients with multiple sclerosis affects steady-state hematopoiesis and mobilizes progenitors with a distinct phenotype and function. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(10):1489–1496. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.381>
49. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1870–1880. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107829>
50. Gao X, Zhang D, Xu C, et al. Nociceptive nerves regulate haematopoietic stem cell mobilization. *Nature.* 2021;589(7843):591–596. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03057-y>
51. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature.* 1998;393(6683):333–339. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/30666>

52. Suekane A, Saito Y, Nakahata S, et al. CGRP-CRLR/RAMP1 signal is important for stress-induced hematopoiesis. *Sci Rep.* 2019;9(1):429. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36796-0>

53. Adams GB, Alley IR, Chung UI, et al. Haematopoietic stem cells depend on Galpha(s)-mediated signalling to engraft bone marrow. *Nature.* 2009;459(7243):103–107. <https://doi.org/10.1038/nature07859>

54. Ren Z, Lantermans H, Kuil A, et al. The CXCL-12gamma chemokine immobilized by heparan sulfate on stromal niche cells controls adhesion and mediates drug resistance in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01031-3>

55. Saez B, Ferraro F, Yusuf RZ, et al. Inhibiting stromal cell heparan sulfate synthesis improves stem cell mobilization and enables engraftment without cytotoxic conditioning. *Blood.* 2014;124(19):2937–2947. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-593426>

Информация об авторах:

Стрильченко Александр Сергеевич — студент Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-6248-1731>;

Бутылин Павел Андреевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, butylin_pa@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0859-7732>.

Вклад авторов:

Стрильченко А. С. — сбор и анализ данных, подготовка текста публикации; Бутылин П. А. — разработка концепции исследования, подготовка и написание текста.

Authors information:

Aleksandr S. Strilchenko, student, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-6248-1731>;

Pavel A. Butylin, PhD of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Medical faculty of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, butylin_pa@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0859-7732>.

Contribution of the authors:

Strilchenko A. S. — data collection and analysis, preparation of the publication text; Butylin P. A. — development of the research concept, preparation and writing of the text.

Поступила в редакцию / Received: 27.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 14.01.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 577.352.2+615.45
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-562-575>

Сравнение способов постобработки липосомальных препаратов с применением различных методов

А. И. Никифоров^{1,2}, И. Е. Ануфриев^{1,2,3}, В. В. Трушлякова²,
Р. Г. Валеев⁴, Д. В. Королев^{1,5}

Контактная информация:
Королев Дмитрий Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, лит. Б,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», Ижевск, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Актуальность. Размер липосом и индекс полидисперсности — важнейшие факторы, определяющие дальнейшее использование наночастиц. Традиционные методы синтеза не позволяют создать липосомы требуемых размеров и однородности, с такой целью проводится их постобработка: ультразвуковая или экструзионная. **Цель.** Сравнить два метода постобработки липосом: ультразвукового и экструзионного. Провести сравнение эффективности работы двух разных экструдеров: Liposofast LF-50 и экструдера собственной разработки. Провести сравнение эффективности трех мембран из различных материалов: поликарбоната, полиэфирсульфона и пористого анодного оксида алюминия при экструзионном методе постобработки. **Материалы и методы.** Для синтеза липосом использовались коммерчески доступные реактивы: фосфолипиды, холестерин, витамин Е (все — Sigma Aldrich, Германия). Физико-химические характеристики липосом изучались с помощью Zetasizer Ultra (Malvern Instruments, UK). Ультразвуковая постобработка проводилась с помощью диспергатора УЗГ13 — 0,1/22 (Россия), экструзионная обработка выполнялась с помощью одного из двух экструдеров: Liposofast LF-50 (Avestin, Канада) и экструдера

собственной разработки («Нанотехнологии»). Использовались мембраны: поликарбонатные (ПК) 200 нм (Nuclepore, Whatman), полиэфирсульфонные (ПЭС) 200 нм (ФМПЭС-0,20, АО «Владисарт») и опытные образцы мембран на основе пористого анодного оксида алюминия (ПАОА). Для определения различий в морфологии мембраны исследовались при помощи растрового электронного микроскопа Quanta Inspect (FEI, США). **Результаты.** Наиболее однородными являются мембраны на основе ПК, а наименее однородными — ПЭС. Все мембраны имеют заявленный диаметр пор 200 нм, однако только для ПАОА этот параметр близок к реальному значению. Наибольшей пористостью обладают мембраны ПАОА, наименьшей — поликарбонатные. Для прохождения липосомального коллоидного раствора через мембраны необходимо разное давление: для ПЭС мембраны достаточно 1,5–2 атм, для ПК — 5 атм, ПАОА — 4–6 атм. **Заключение.** Сравнение существующих способов гомогенизации липосом показало преимущество метода экструзии. Разработанный авторами экструдер не уступает коммерческой версии. Показана эффективность мембран ПАОА по сравнению с коммерческими аналогами.

Ключевые слова: липосомальные препараты, гомогенизация, постобработка, соникация, экструзия, мембранные фильтры

Для цитирования: Никифоров А.И., Ануфриев И.Е., Трушлякова В.В. и др. Сравнение способов пост-обработки липосомальных препаратов с применением различных методов. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):562-575. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-562-575>; <https://elibrary.ru/XIPFYA>

Comparison of post-processing methods for liposomal preparations using different techniques

Alexey I. Nikiforov^{1,2}, Илья Е. Ануфриев^{1,2,3},
Valentina V. Trushlyakova², Rishat G. Valeev⁴, Dmitrii V. Korolev^{1,5}

Corresponding author:
Dmitrii V. Korolev,
V.A. Almazov NMRC,
15 B Parchomenko ave., St. Petersburg,
Russia, 194156.
E-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru

¹ Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", St. Petersburg, Russia

³ ITMO University, St. Petersburg, Russia

⁴ Udmurt Federal Research Centre of the Ural Branch of the RAS, Izhevsk, Russia

⁵ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. Liposome size and polydispersity index are key factors determining the subsequent use of nanoparticles. Traditional synthesis methods do not allow the creation of liposomes of the required size and homogeneity; therefore, post-processing is performed using ultrasound or extrusion. **Objective.** To compare two methods of liposome post-processing: ultrasound and extrusion. To compare the efficiency of two different extruders: Liposofast LF-50 and a proprietary extruder. To compare the efficiency of three membranes made of different materials: polycarbonate, polyether-sulfone, and porous anodic alumina, using the extrusion post-processing method. Materials and Methods. Commercially available reagents were used for liposome synthesis: phospholipids, cholesterol, and vitamin E (all from Sigma Aldrich, Germany). The physicochemical properties of liposomes were studied using a Zetasizer Ultra (Malvern Instruments, UK). Ultrasonic post-processing was performed using a UZG13-0.1/22 disperser (Russia), extrusion processing was carried out using one of two extruders: Liposofast LF-50 (Avestin, Canada) and an extruder of our own design (Nanotechnologies).

The following membranes were used: polycarbonate (PC) 200 nm (Nuclepore, Whatman), polyethersulfone (PES) 200 nm (FMPES-0.20, Vladisart), and experimental membrane samples based on porous anodic aluminum oxide (PAO). To determine differences in membrane morphology, they were examined using a Quanta Inspect scanning electron microscope (FEI, USA). **Results.** PC-based membranes are the most uniform, while PES is the least uniform. All membranes have a declared pore diameter of 200 nm, but only for PAOA is this parameter close to the actual value. PAOA membranes have the highest porosity, while polycarbonate membranes have the lowest. Different pressures are required for the liposomal colloidal solution to pass through the membranes: 1.5–2 atm is sufficient for PES membranes, 5 atm for PC membranes, and 4–6 atm for PAOA membranes, which significantly affects the extrusion rate. **Conclusion.** A comparison of existing liposome homogenization methods demonstrated the advantage of extrusion. The extruder developed by the authors is comparable to a commercial version. The effectiveness of PAOA membranes compared to commercial analogues is demonstrated.

Keywords: liposomal preparations, homogenization, post-processing, sonication, extrusion, membrane filters

For citation: Nikiforov AI, Anufriev IE, Trushlyakova VV, et al. Comparison of post-processing methods for liposomal preparations using different techniques. *Translational Medicine*. 2025;12(6):562-575. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-562-575>; <https://elibrary.ru/XIPFYA>

Список сокращений: DLS — динамическое рассеяние света, ELS — электрофоретическое рассеяние света, FWHM — ширина на полувысоте, ИПД — индекс полидисперсности, ИЦЗ — индоцианин зеленый, ЛПС — липосомы, ПАОА — пористый анодный оксид алюминия, ПК — поликарбонат, ПЭС — полиэфирсульфон, РЭМ — растровый электронный микроскоп, ФЛП — фосфолипиды, ХС — холестерин.

Введение

За последние несколько десятилетий разработано множество методов синтеза липосом. Однако практически все методы имеют весомые недостатки: на первой стадии липосомы получаются многослойными и имеют большой разброс по размерам. Для обеспечения высокой монодисперсности образца используются различные методы постобработки. На данный момент самые часто применяемые и доступные — ультразвуковая обработка (сонация) и экструзия под высоким давлением [1].

Ультразвуковая обработка липосом заключается в воздействии на суспензию звуковыми волнами высокой частоты [2]. В результате воздействия липидная мембрана разрывается и происходит переформирование липосом, что способствует уменьшению их среднего размера. Для ультразвуковой обработки, как правило, используют либо ультразвуковой диспергатор, либо ультразвуковую ванну. Первый метод гораздо проще и дешевле, однако имеет ряд недостатков. Во-первых, наконечник диспергатора непосредственно погружается в раствор, что может привести к загрязнению липосомальной суспензии, а это недопустимо при использовании полученного

раствора в медицинских целях, например для инъекционных лекарственных форм. Во-вторых, во время ультразвуковой обработки раствор достаточно сильно нагревается, из-за чего возможны окисление и гидролиз липидов [3]. Соответственно, емкость с образцом нужно держать в холодной воде.

Использование ультразвуковой ванны нейтрализует оба недостатка: температуру регулировать гораздо проще, а обрабатываемый раствор находится в стерильных условиях. Однако такой подход дороже и сложнее в реализации. Кроме того, для получения лучших результатов необходимо располагать исследуемую суспензию в инертной атмосфере [3].

Метод экструзии заключается в многократном пропускании липосомального раствора под давлением через мембранный фильтр, размеры пор которого равны конечному размеру липосом [4]. Как правило, для получения однородного раствора везикул необходимо пропустить липосомы через экструдер несколько раз. В процессе экструзии образуются однослойные везикулы вытянутой цилиндрической формы [5], это связано с силами сдвига, вызванными давлением во время гомогенизации. Впоследствии везикулы становятся сферическими [6]. По своей сути, при экструзии осуществляется ультрафильтрация раствора [7], так как он проходит через макропористую мембрану под давлением, которое может быть различным. Например, в работе [8] рекомендуется давление 0.1-МПа. За счет этого повышается качество полученного продукта, так как происходит фильтрация раствора от ненужных механических частиц [9], очистка от лекарственного вещества, не попавшего в липосомы, и стерилизация продукта, если диаметр пор менее 0,22 мкм.

Существует несколько конструкций экструдеров [10], самый простой из них — ручной. Он представляет собой систему из двух соединенных между собой шприцов, которые пропускают липосомальный раствор через мембрану, находящуюся между ними. Существуют автоматические экструдеры прерывного типа [11], то есть не требующие приложения человеческих усилий для получения продукта. Они могут пропускать липосомы через мембрану только один раз, после этого необходимо снова закладывать раствор в экструдер для продолжения гомогенизации.

Главной частью экструдера, благодаря которой возможны перечисленные ранее преимущества методики, является мембрана [12]. Мембраны, используемые в экструзии, как правило, изготавливают из поликарбоната, полиэфирсульфона или нейлона [13], реже из других материалов. Поры в них обладают цилиндрической формой, и многослойные везикулы, проходя через них, распадаются на частицы меньшего размера.

Целью работы являлось сравнение двух методов постобработки липосом: ультразвукового и экструзионного; сравнение эффективности работы двух разных экструдеров: Liposofast LF-50 и экструдера собственной разработки; сравнение эффективности трех мембран из различных материалов: поликарбоната, полиэфирсульфона и пористого анодного оксида алюминия при экструзионном методе постобработки.

Материалы и методы

Для синтеза липосом использовали следующие материалы: фосфотидилхолин L- α -Phosphatidylcholine

(Type II-S, 14–29 % choline basis, Sigma Aldrich, USA), холестерин (Sigma Grade, ≥ 99 %, Sigma Aldrich, USA), хлороформ (ЧДА, АО «Ленреактив», Россия), витамин E DL- α -Tocopherol acetate ≥ 96 % (HPLC, Sigma Aldrich, USA).

Синтез липосом осуществляли с помощью метода гидратации/регидратации тонкой пленки. Суть метода заключалась в упаривании раствора фосфолипидов на дне круглодонной колбы. Для этих целей использовали ротационный испаритель. Схема синтеза представлена на рисунке 1.

Синтез липосом осуществляли по ранее оработанной авторами методике [14]. Навеску фосфотидилхолина в количестве 75 мг и 15 мг холестерина растворяли в 15 мл хлороформа, добавляли 10 мкл витамина E и перемещали в круглодонную колбу на 2000 мл. Растворитель упаривали на ротационном испарителе (RE-5000 Rotary Evaporator, Китай) под вакуумом (N 810 LABOPORT, KNF Neuberger, GmbH) без нагревания до образования тонкой пленки. Тонкую липидную пленку досушивали при температуре водяной бани 45 ± 5 °C до состояния прозрачности. Далее гидратировали высушенную пленку приготовленным гидратирующим раствором с веществом, необходимым для инкапсулирования в липосомы при непрерывном перемешивании. Процесс гидратации продолжали до полного смыывания липидной пленки со стенок колбы.

В качестве инкапсулированного вещества в работе использовали индоцианин зеленый (ИЦЗ) — циановый краситель, применяемый в медицинской диагностике для определения функций и кровотока

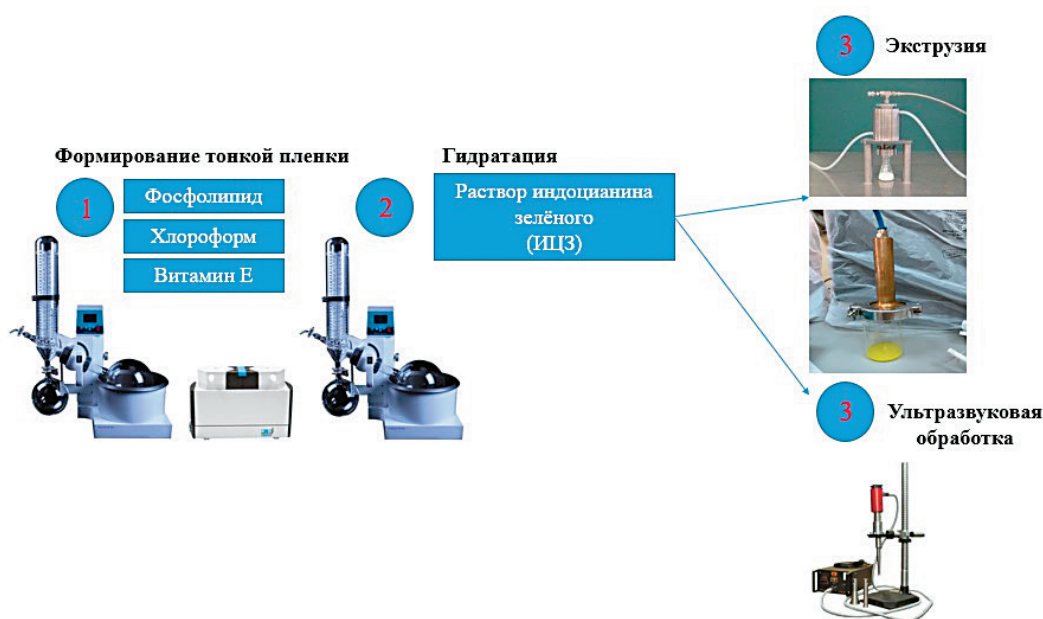


Рис. 1. Схема синтеза липосом

Figure 1. Scheme of liposome synthesis

различных органов и при моделировании различных процессов [15]. Гидратирующий раствор готовили следующим образом: в 30 мг ИЦЗ добавляли 30 мл воды и 0,264 мг хлорида натрия, а затем помещали на мешалку до полного растворения красителя.

Полученный коллоидный раствор липосом делили на три части по 10 мл и переливали в три полипропиленовых пробирки для дальнейшего исследования. Первый образец подвергался воздействию ультразвука с помощью диспергатора УЗГ13-0,1/22 на частоте 20 кГц на протяжении 15 мин. Вторая и третья части пропускались через разработанный экструдер и экструдер Liposofast LF-50 5 раз. В каждой серии было проведено по 3 опыта. Серии отличались мембранами, используемыми в экструдерах.

Для постобработки липосом экструзионным методом был разработан собственный аналог автоматического экструдера. За прототип был взят автоматический Liposofast LF-50 (Avestin, Канада). Основное отличие приборов заключалось в удобстве использования и размерах. Виды и размеры мембран для гомогенизации не отличались. Во время экструзии использовалось давление азота величиной до 20 атм, процесс повторялся 5–7 раз.

Для экструзии липосом использовались следующие типы мембран: поликарбонатные (ПК) 200 нм (Nuclepore, Whatman), полиэфирсульфонные (ПЭС) 200 нм (ФМПЭС-0,20, АО «Владисарт») и опытные образцы мембран на основе пористого анодного оксида алюминия (ПАОА).

Для соникации использовали ультразвуковой диспергатор УЗГ13-0,1/22 (НИИ ТВЧ, Россия). Метод заключался в погружении кончика диспергатора в готовую суспензию липосом и воздействию ультразвуком в течение 15 мин. При этом образец охлаждался на водяной бане до комнатной температуры.

Для определения различий в морфологии мембран их исследовали при помощи растрового электронного микроскопа Quanta Inspect (FEI, США) с двух сторон. Полученные изображения анализировали с помощью программы Image J для определения поверхностной пористости и распределения диаметра пор по размерам. Для получения распределения пор по размерам проводилось порядка 100 измерений. Однородность распределения пор оценивалась по ширине пика (FWHM) на полувысоте 49 % и 99 % соответственно.

После синтеза, ультразвуковой и экструзионной обработки проводили оценку основных физико-химических характеристик липосом. Гидродинамический диаметр наноматериалов и индекс полидисперсности в водных растворах определялся при помощи метода динамического рассеивания света (DLS) на приборе Zeta Sizer Ultra (Malvern Instruments, UK). Использовались следующие параметры прибора: время накопления кор-

реляционной функции составляло 120 с, распределение по размерам измерялось в трех повторностях, температура образца составляла 25 °С, использовался метод анализа General Purpose. Дополнительные настройки были выставлены по умолчанию. Обеспыливание коллоидного раствора не проводилось. За средний гидродинамический размер принималось значение Z-average, которое рассчитывалось по первичным данным Size Distribution Intensity.

Результаты и обсуждение

Выбор оксида алюминия для изготовления мембран продиктован следующими соображениями. Он является прозрачным, термостойким, биосовместимым, прочным, но не гибким материалом. Поверхность оксида алюминия содержит много ионов O_2^- , что делает этот материал гидрофильным (угол смачивания ~50–70°) [16].

Технология получения ПАОА заключается в электрохимическом анодировании алюминия в электролитах разного состава [17]. В момент протекания тока происходит окисление поверхности алюминия, начинает расти пленка оксида алюминия. В углублениях и дефектах пленки слой оксида растворяется быстрее вследствие высоких плотностей тока в этих местах, что приводит к разрастанию данных точек в поры, которые, дойдя до своего максимального размера, растут вглубь. Такая структура в итоге представляет собой пленку, поры которой закрыты с одной стороны слоем не прошедшего анодирования алюминия и барьерного слоя оксида алюминия. Для создания мембран, подходящих для гомогенизации липосом и ультрафильтрации, необходимо удалить барьерный слой оксида и самого алюминия химическими методами. Регулируя такие условия анодирования, как температура, напряжение, состав электролита и чистота исходного алюминия, можно управлять упорядоченностью и размером пор в получаемых пленках. Размер пор в ПАОА может варьироваться от десятков нм до единиц мкм. Мембраны на основе ПАОА намного прочнее своих конкурентов, при этом обладают очень высокой концентрацией пор (порядка 10^9 пор/см²).

Мембраны, рассматриваемые в этом исследовании, были получены совместно с УдмФИЦ УрО РАН. Синтез представлял собой механическую подготовку, которая включала прокатку и отжиг алюминия, электрохимическое анодирование алюминия в 0.3M растворе щавелевой кислоты ($0.3M(COOH)_2$), удаление алюминия на обратной стороне образца с помощью хлорида меди, удаление барьерного слоя оксида алюминия на обратной стороне и растравливание пор в 5 % растворе фосфорной кислоты до момента, пока диаметр пор не составит 200 нм [18].

По данным электронной микроскопии, мембраны ПАОА имели высокоразвитую поверхность с круглыми сквозными порами высокой плотности (рис. 2).

Для анализа мембран ПАОА в поперечном сечении была проведена съемка скола. Полученная мембрана имела толщину 213 мкм, все поры имели

однородную, прямую, сквозную структуру на протяжении всей толщины. На изображении отчетливо видно резкое изменение мембран со стороны выхода липосомального раствора, визуализируются две ступени толщиной 17 и 20 мкм (рис. 3). При более детальном рассмотрении видно, что эта часть

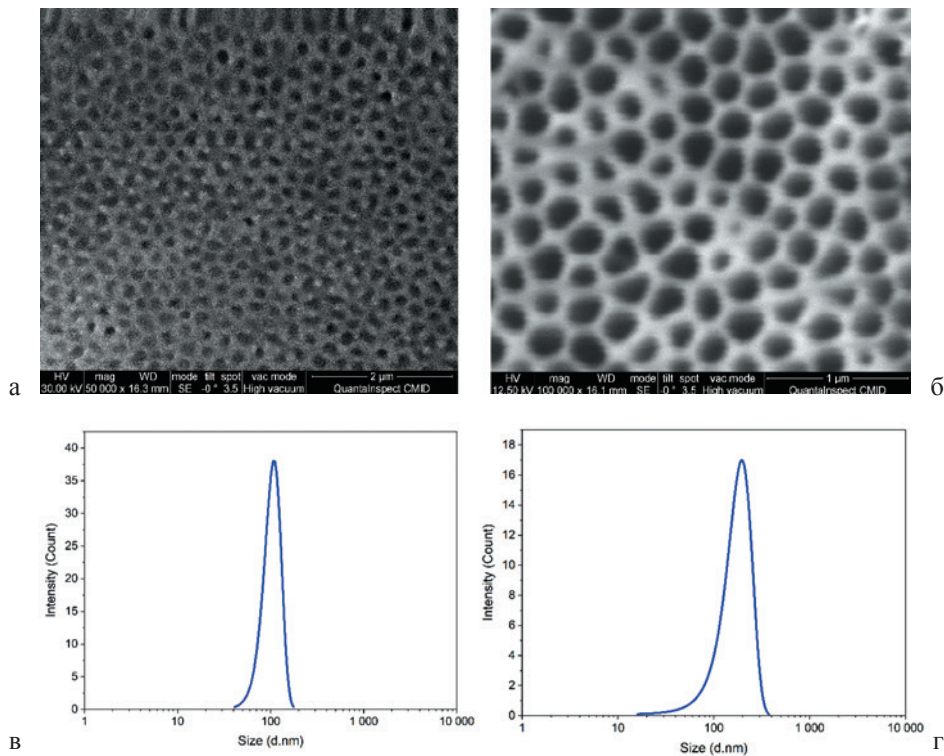


Рис. 2. РЭМ изображение поверхности мембраны ПАОА

(а, б) и распределение пор по размерам на поверхности (в, г):

а, в — со стороны входа липосомального раствора; б, г — со стороны выхода липосомального раствора

Figure 2. SEM image of the PAOA membrane

(a, b) and pore size distribution on the surface (c, d):

a, c — from the liposomal solution inlet side; b, d — from the liposomal solution outlet side

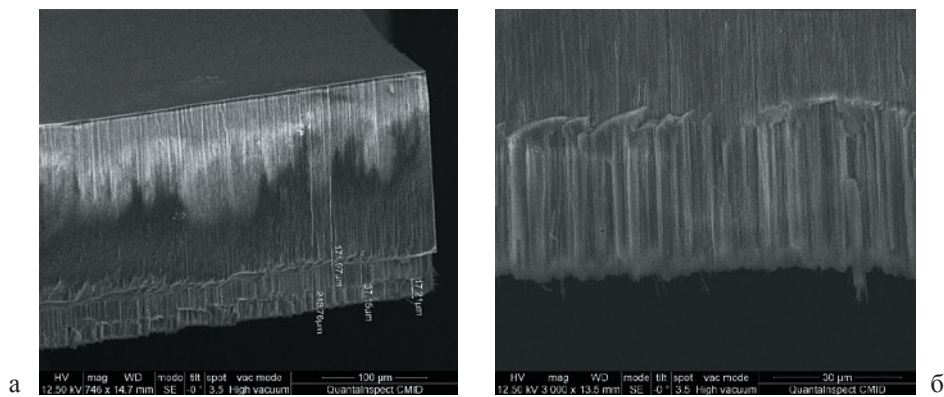


Рис. 3. РЭМ изображение скола мембраны ПАОА:

а — со стороны входа липосомального раствора; б — со стороны выхода липосомального раствора

Figure 3. SEM image of a cleavage of a PAOA membrane:

a — from the liposomal solution inlet side; b — from the liposomal solution outlet side

подверглась серьезному разрушению: произошел менее равномерный скол образца, многие поры отделились от цельной мембраны и вывалились наружу в виде волосков, откололись целые агломераты пористого оксида. Также со стороны входа липосомального раствора видно объединение некоторых пор в одну. Особенности полученной структуры вызваны одним из технологических процессов при создании мембраны — химическим растравливанием пор для более точного достижения необходимого размера. Сторона, из которой выходит липосомальный раствор, являлась контактной площадкой для получения мембраны в процессе электрохимического анодирования и имела сразу открытые поры. В то же время другая сторона изначально имела закрытые поры из-за наличия толстого барьерного слоя оксида алюминия, который впоследствии частично удалялся для открывания пор. Дополнительное растравливание по-разному повлияло на стороны образца: с одной стороны, при растравливании происходило растворение остатков барьерного слоя, а с другой — раствор все время действовал на поры, что привело к частичному разрушению мембраны [18]. Несмотря на это, полученные мембраны могут использоваться в гомогенизации и успешно выполнять свою функцию.

Для получения более совершенных и долговечных мембран необходимо более точно подбирать параметры электрохимического анодирования.

Распределение по размерам показало средний размер пор со стороны входа липосомального раствора около 108 нм, а со стороны выхода — 195 нм, с высокой однородностью (индекс полидисперсности составил $0,09 \pm 0,01$).

Так как поликарбонат является диэлектриком, рассмотрение его с помощью РЭМ дает смазанную картину из-за накопления заряда на мембране (рис. 4).

На поверхности видны круглые поры, оставленные после ионной бомбардировки. Такая методика синтеза позволила получить очень однородные поры, но с низкими показателями пористости. Также можно заметить, что количество пор с разных сторон мембраны неодинаково, что говорит о наличии тупиковых треков.

Полученные графики распределения пор по размерам (рис. 5) говорят о очень высокой однородности FWHM — 33 нм для входа и 10 нм — для выхода. Средний размер пор составил 139 нм и 119 нм соответственно.

Изображения, полученные для ПЭС мембран, демонстрируют различие методик синтеза по отношению к другим мембранам (рис. 5).

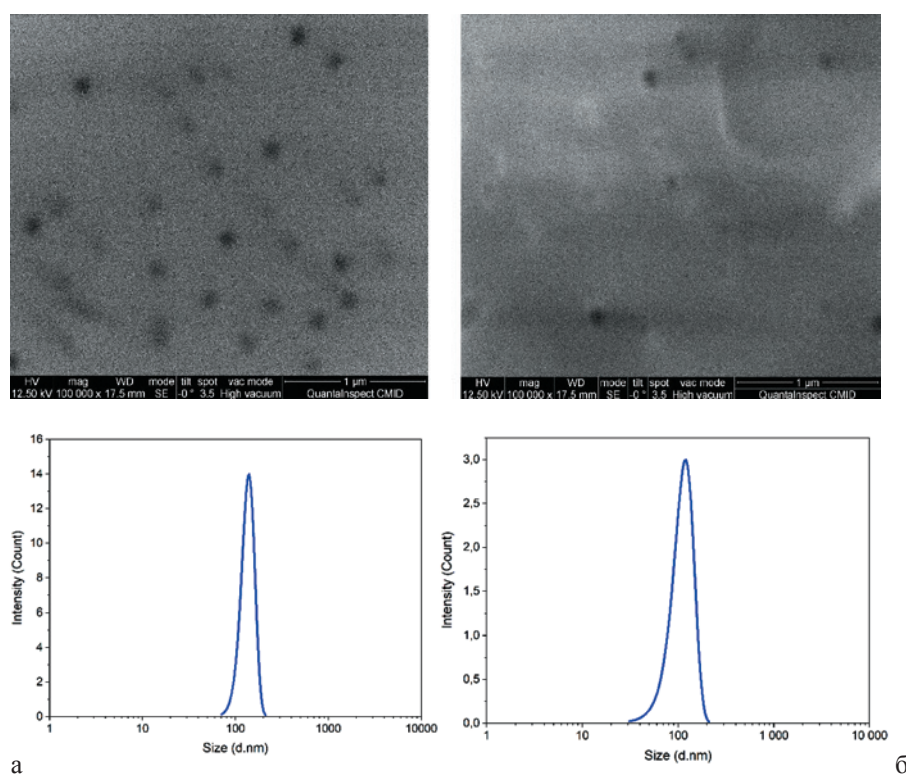


Рис. 4. РЭМ изображение поверхности мембраны ПК:

а — со стороны входа липосомального раствора; б — со стороны выхода липосомального раствора

Figure 4. SEM image of the PC membrane surface:

a — from the liposomal solution inlet side; b — from the liposomal solution outlet side

Поры в данном фильтре образуют между собой сложную систему каналов, размер которых зависит от концентрации порообразующего нерастворителя, используемого в процессе синтеза. Мембрана обладает высокой пористостью, но хаотичной формой пор и наличием структурных дефектов на ее поверхности.

Анализ поверхности мембраны показал высокий разброс по размеру пор (FWHM — 360 нм для входа и 185 нм — для выхода) и средний размер 401 нм и 479 нм соответственно.

Наиболее однородными являются мембраны на основе ПК, а наименее однородными — на основе ПЭС. Все мембраны имеют заявленный диаметр пор 200 нм, однако только для ПАОА этот параметр близок к реальному значению. Наибольшей пористостью обладают мембраны ПАОА, наименьшей — поликарбонатные. Все эти параметры могут влиять на конечный результат экструзии.

В ходе эксперимента было замечено, что для прохождения раствора через мембраны необходимо разное давление: для ПЭС мембраны достаточно 1,5–2 атм, для ПК — 5 атм, ПАОА — 4–6 атм, что существенно влияет на скорость экструзии.

Отличие мембран по давлению, необходимому для экструзии, можно объяснить формулой Пуазейля,

которая связывает скорость протекания жидкости через тонкую цилиндрическую трубу под давлением:

$$v = \frac{\pi * r^4 * P}{8 * \eta * l}, \quad (1)$$

где v — объемная скорость течения сквозь одну пору, r — радиус поры, P — перепад давления, η — коэффициент динамической вязкости, l — толщина мембраны.

Добавим концентрацию пор k на единицу площади, чтобы получить скорость потока жидкости V , проходящего через всю мембрану, тогда

$$V = \frac{\pi * r^4 * P * k}{8 * \eta * l}. \quad (2)$$

Такое сравнение больше подойдет для мембран со сквозными порами, как у ПАОА и ПК, но данные зависимости должны сохраняться и для ПЭС. При одинаковой скорости потока раствора на выходе из мембраны высокое давление гомогенизации для ПК связано с очень низким значением пористости k .

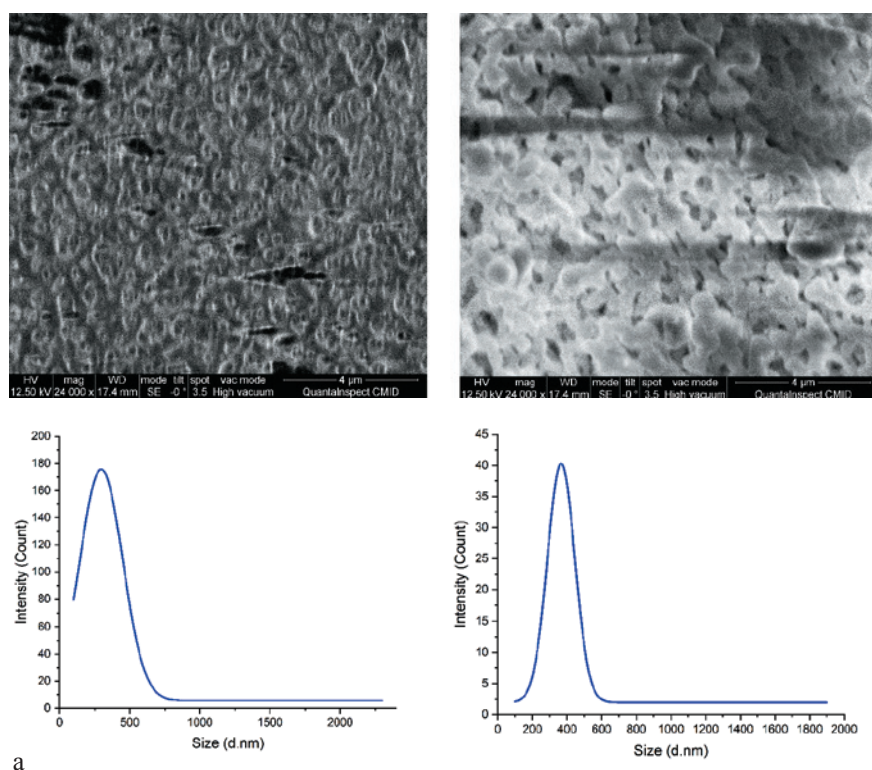


Рис. 5. РЭМ изображение поверхности мембраны ПЭС:

а — со стороны входа липосомального раствора; б — со стороны выхода липосомального раствора

Figure 5. SEM image of the PES membrane surface:

a — from the liposomal solution inlet side; b — from the liposomal solution outlet side.

Несмотря на высокую пористость мембраны ПАОА, она тоже требует высокого давления, но в данном случае это связано с толщиной фильтра. ПЭС и ПК мембраны обладают толщиной в десятки мкм, тогда как ПАОА имеет толщину в 200 мкм, поэтому нужно большее давление, чтобы продавить мембрану сквозь нее. Толщину мембраны ПАОА можно уменьшить в процессе синтеза, регулируя время анодирования, но тогда пострадают прочностные характеристики фильтра. Низкое давление гомогенизации для ПЭС связано с тонкостью самой мембраны, высоким размером пор и наличием пересечений между каналами. Последний фактор не учитывается в формуле, но может оказывать существенное влияние.

До постобработки средний размер липосом составлял $12,0 \pm 1,3$ мкм с индексом полидисперсности (PDI) $0,48 \pm 0,10$ (рис. 6). Такой раствор не подходит для практического использования и требует обязательной дополнительной обработки.

После 15-минутной ультразвуковой обработки удалось уменьшить средний гидродинамический размер липосом до $342,10 \pm 3,19$ нм при индексе полидисперсности $0,391 \pm 0,03$. Однако стоит отметить, что распределение по размерам все еще достаточно широкое, что говорит о не самой высокой гомогенности раствора. Можно наблюдать небольшую фракцию липосом со средним размером больше 1 мкм. Кроме того, процентное содержание липосом требуемого размера не самое высокое.

После пятикратной обработки с помощью экстрадера Liposofast LF-50 через поликарбонатную мембрану под давлением в 5 атм можно наблюдать,

что средний гидродинамический размер липосом уменьшился до $326,8 \pm 1,5$ нм, что несколько ниже среднего размера пор в мембране. При этом индекс полидисперсности составил $0,08 \pm 0,01$, что говорит о высокой гомогенности липосом в растворе.

Экструдер собственного производства показал во многом схожие результаты, средний гидродинамический размер липосом, как и индекс полидисперсности, значительно уменьшились и составили $156,5 \pm 2,08$ нм и $0,14 \pm 0,02$ соответственно. Меньший размер липосом по сравнению с обработкой экстрадером Liposofast LF-50 можно объяснить тем, что, несмотря на одинаковый заявленный средний размер пор у мембран, фактический размер пор может заметно отличаться, что было показано выше.

Было проведено сравнение постэкструзионной обработки, выполненной с помощью ПАОА мембраны. Результаты представлены на рисунке 8.

В результате экструзии исходного образца с помощью экстрадера Liposofast удалось получить больший размер липосом $216,4 \pm 3,5$ нм. Кроме того, значение ИПД раствора оказалось равным $0,21 \pm 0,01$.

Экструдер собственного производства показал результаты, аналогичные канадскому. Средний гидродинамический размер составил $147,2 \pm 2,6$ нм, а индекс полидисперсности — $0,23 \pm 0,07$. Стоит отметить присутствие небольшой фракции липосом с размером около 50 нм.

Также следует упомянуть важную особенность: для экструзии липосом через ПАОА мембрану потребовалось несколько другое давление — от 4 до 6 атм.

На рисунке 9 представлены результаты экструзии образцов липосом через ПЭС мембраны.

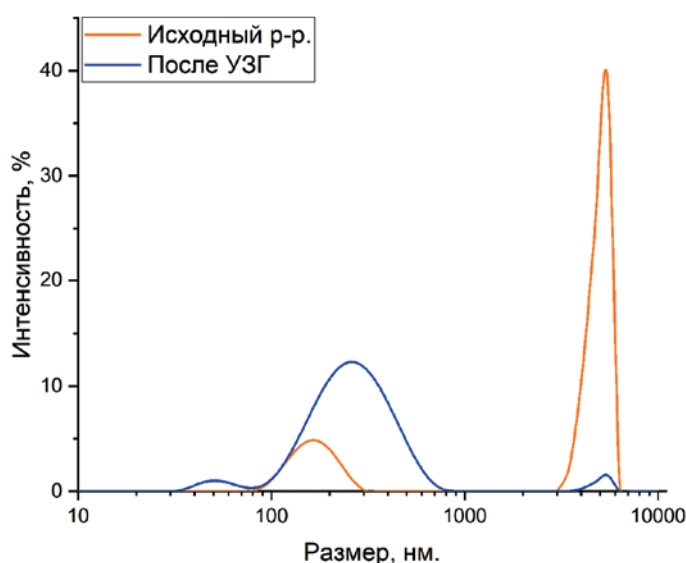


Рис. 6. Распределение липосом по размеру до и после ультразвуковой обработки

Figure 6. Liposome size distribution before and after ultrasonic treatment

Экструзионная обработка с помощью экструдера Liposofast показала лучшие результаты: средний гидродинамический размер липосом составляет $237,2 \pm 3,0$ нм. Однако индекс полидисперсности оказался заметно ниже: $0,079 \pm 0,047$. Кроме того, значение интенсивности заметно выше, что может означать более высокий процент липосом в итоговом растворе.

В случае обработки с помощью экструдера собственного производства получились липосомы

с большим гидродинамическим размером, чем при экструзии с Liposofast. Их размер составил $301,3 \pm 8,2$ нм.

Однако индекс полидисперсности оказался ниже, чем после УЗГ, но выше, чем после Liposofast — $0,164 \pm 0,029$. Интенсивность также оказалась выше, чем после ультразвуковой обработки. Таким образом, такие липосомы пригодны для дальнейшего медицинского использования.

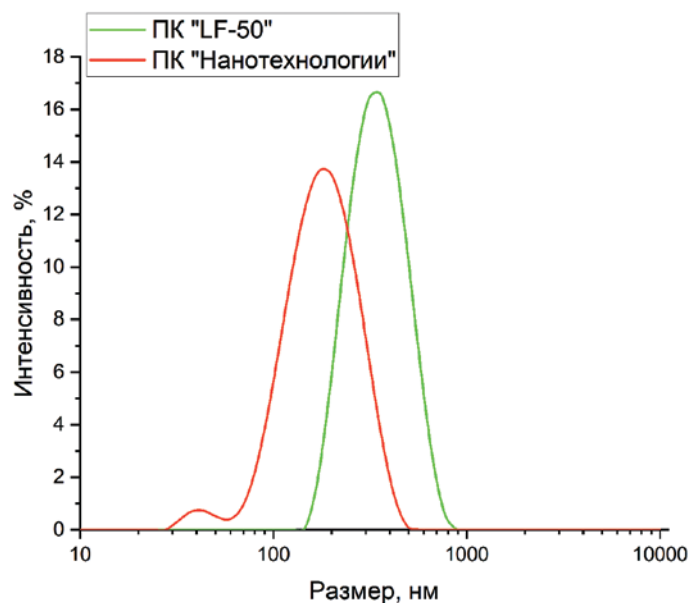


Рис. 7. Сравнение размеров липосом после экструзионной обработки с помощью ПК мембраны

Figure 7. Comparison of liposome sizes after extrusion processing using PC membrane

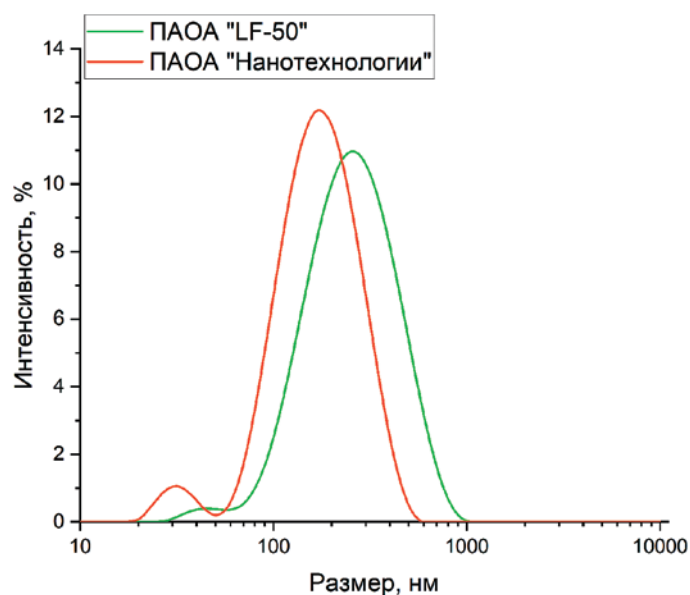


Рис. 8. Сравнение размеров липосом после экструзионной обработки с помощью ПАОА мембраны

Figure 8. Comparison of liposome sizes after extrusion processing using PAOA membrane

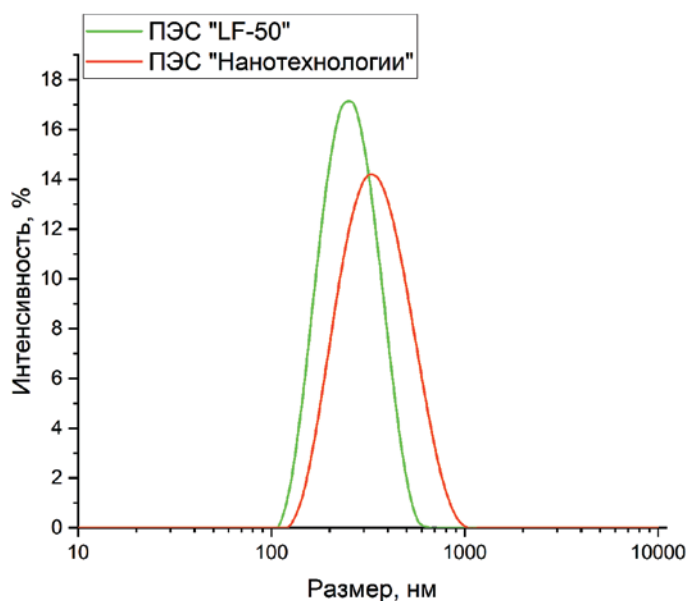


Рис. 9. Сравнение размеров липосом после экструзионной обработки с помощью ПЭС мембраны

Figure 9. Comparison of liposome sizes after extrusion processing using PES membrane

Важным замечанием является то, что экструзионная обработка липосом с ПЭС мембранами проходит при гораздо более низком давлении: от 1 до 2 атм, что значительно влияет на скорость экструзии.

Для наглядности результаты всех обработок сведены в одну таблицу.

Сравнение соникации и экструзии показало способность обоих методов уменьшать даже большие мультиламеллярные везикулы. В большинстве случаев экструзия дает более гомогенный раствор липосом меньшего размера, при этом размер полученных липосом более точно контролируется используемой мембраной. Также в пользу метода экструзии говорит меньший шанс разрушить липосомы в процессе обработки и дополнительная фильтрация и стерилизация конечного продукта. Скорость процесса в случае экструзии может отличаться в зависимости от прикладываемого давления. В целом, ультразвуковая обработка несколько менее затратна по времени. В конечном счете, при выборе методики обработки липосом стоит отдавать предпочтение именно экструзии, так как средний гидродинамический размер получается, как правило, меньшим, чем при ультразвуке, а гомогенность раствора несравнимо выше. Но, так как экструзия требует специального оборудования, метод соникации более доступен.

При сравнении данных, полученных с использованием разных экструдеров, выявлено, что разработанный прибор не уступает в эффективности, при этом обладает более простой и удобной для пользователя конструкцией.

Наилучший результат в отношении гомогенности раствора дает поликарбонатная мембрана. Липосомы, гомогенизированные с помощью ПЭС мембраны, дают худший результат из представленных фильтров. Основываясь на данных, полученных с помощью РЭМ, можно прийти к выводу, что это связано с большим разбросом размера пор и большим значением пор для ПЭС. Несмотря на размер пор около 400 нм, конечный размер везикул оказался меньше, что может говорить о более тонких каналах внутри фильтра. При этом сетчатая система пор ПЭС проигрывает сквозным порам как в ПК и ПАОА, поскольку такой фильтр может быстро засориться. ПАОА показал средние характеристики среди представленных фильтров, но стоит заметить: данный результат сохраняется при использовании одной мембраны в нескольких гомогенизациях. Для многократного использования достаточно однократной промывки в этаноле и полярном растворителе, например, хлороформе, это удалит липиды и инкапсулированное вещество с поверхности фильтра. В конечном счете все мембраны подходят для гомогенизации и показали удовлетворительный результат.

Выводы

В ходе исследования проведено сравнение двух методов постобработки липосом — ультразвукового и экструзионного, а также оценена эффективность двух экструдеров (Liposofast LF-50 и собственной разработки) и трех типов мембран (поликарбонат, полиэфирсульфон и лабораторный образец пористого

Таблица. Результаты гомогенизации липосом

Table. Liposome homogenization results

	Гидродинамический размер до обработки, мкм	PDI	Гидродинамический размер после обработки, нм	PDI	Давление, атм
Соникация	12,0±1,3	0,48±0,10	342,10±3,19	0,391±0,03	-
LF-50 ПК			326,8±1,5	0,08±0,01	5
Экструдер «Нанотехнологии» ПК			156,5±2,08	0,14±0,02	5
LF-50 ПЭС			237,2±3,0	0,079±0,047	1–2
Экструдер «Нанотехнологии» ПЭС			301,3±8,2	0,164±0,029	1–2
LF-50 ПАОА			216,4±3,5	0,21±0,01	4–6
Экструдер «Нанотехнологии» ПАОА			147,2±2,6	0,23±0,07	4–6

анодного оксида алюминия). Полученные результаты демонстрируют преимущество экструзионного метода, обеспечивающего липосомы с меньшим средним размером 250 нм и низким индексом полидисперсности PDI 0,15, по сравнению с ультразвуковой обработкой (PDI до 0,4). Разработанный экструдер не уступает коммерческому аналогу, а мембраны из поликарбоната и ПАОА превосходят полиэфирсульфон по гомогенизации. Таким образом, экструзия рекомендуется как оптимальный метод для получения однородных липосомальных препаратов с потенциалом промышленного применения, особенно с использованием отечественных мембран ПАОА и конструкций экструдеров.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России «Разработка метода адресной доставки на основе наноконъюгатов кардио-таргетных пептидов» (рег. №: 124021600063-1). / The work was carried out within the framework of the state assignment of the “Development of a targeted delivery method based on nanoconjugates of cardio-targeted peptides” (Registration No.: 124021600063-1).

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список литературы / References

- Li Z, Peng S, Chen X, et al. Effect of dynamic high pressure microfluidization on structure and stability of Pluronic F127 modified liposomes. *Journal of Dispersion Science and Technology*. 2019;40(7):982–989. <https://doi.org/10.1080/01932691.2018.1489281>
- Schroded A, Kost J, Barenholz Y. Ultrasound, liposomes, and drug delivery: principles for using ultrasound to control release of drugs from liposomes. *Chemistry and physics of lipids*. 2009;162(1–2):1–16. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.08.003>
- Burnard D, Monnier CA, Rothen-Rutinshausen B, et al. Magnetoliposomes: opportunities and challenges. *European journal of nanomedicine*. 2014;6(4):201–215. <https://doi.org/10.1515/ejnm-2014-0042>
- Shah VM, Nguyen DX, Patel P, et al. Liposomes produced by microfluidics and extrusion: a comparison for scale-up purposes. *Nanomedicine*. 2019;18:146–156. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.02.019>
- Mui BL, Cullis PR, Evans EA, et al. Osmotic properties of large unilamellar vesicles prepared by extrusion. *Biophys. J.* 1993;64(2):443–453. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(93\)81385-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(93)81385-7)

6. Cho NJ, Hwang LY, Solandt JJR, et al. Comparison of extruded and sonicated vesicles for planar bilayer self-assembly. *Materials*. 2013;6(8):3294–3308. <https://doi.org/10.3390/ma6083294>
7. Singh B, Mundlamuri R, Friese T, Mundrighi A, Handt S, Loewe T. Benchmarking of sterilizing-grade filter membranes with liposome filtration. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2018;72(3):223–235. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2017.007757>
8. Ong SG, Chitneni M, Lee KS, et al. Evaluation of Extrusion Technique for Nanosizing Liposomes. *Pharmaceutics*. 2016;8(4):36. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8040036>
9. Zourna K, Iwaniec A, Turner S, et al. Optimizing the filtration of liposomes using sterilizing-grade filters. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2021;75(2):128–140. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2020.011866>
10. Ануфриев И. Е., Муратова Е. Н., Королев Д. В. и др. Разработка ручного экструдера для гомогенизации липосом. *Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов*. 2022;14:8–16. <https://doi.org/10.26456/pcascnn/2022.14.008>; <https://elibrary.ru/ORWNGY>
- Ануфриев ИЕ, Муратова ЕН, Королев ДВ, et al. Development of a manual extruder for liposome homogenization. *Physical and chemical aspects of the study of clusters, nanostructures and nanomaterials*. 2022;14:8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.26456/pcascnn/2022.14.008>; <https://elibrary.ru/ORWNGY>
11. Peyret A, Ibarboue E, Pippa N, Lecommandoux S. Liposomes in polymersomes: multicompartiment system with temperature-triggered release. *Langmuir*. 2017;33:7079–7085. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b00655>
12. Zhu TF, Budin I, Szostak JW. Vesicle extrusion through polycarbonate track-etched membranes using a hand-held mini-extruder. *Methods Enzymol*. 2013;533:275–282. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420067-8.00021-0>
13. Дмитриева М. В., Лугэнъ Б., Оборотова Н. А. и др. Метод экструзии в технологии получения липосом. *Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация*. 2020;3:87–96. <https://elibrary.ru/XUUGKU>
- Дмитриева МВ, Луген В, Оборотова НА, et al. Extrusion method in the technology preparation of liposomes. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2020;3:87–96. (In Russ.) <https://elibrary.ru/XUUGKU>
14. Никифоров А. И., Шульмейстер Г. А., Истомина М. С. и др. Получение липосом с инкапсулированным кардиопротектором, исследование физико-химических свойств, кинетики высвобождения и биораспределения in vivo. *Трансляционная медицина*. 2025;12(3):256–267. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-3-256-267>; <https://elibrary.ru/OSPQRW>
- Никифоров АИ, Shulmeyster GA, Istomina MS, et al. Preparation of liposomes with an encapsulated cardioprotector, study of physicochemical properties, release kinetics and biodistribution in vivo. *Translational Medicine*. 2025;12(3):256–267. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-3-256-267>; <https://elibrary.ru/OSPQRW>
15. Korolev DV, Shulmeyster GA, Istomina MS, et al. Indocyanine green-containing magnetic liposomes for constant magnetic field-guided targeted delivery and theranostics. *Magnetochemistry*. 2022;8:127. <https://doi.org/10.3390/magnetochemistry8100127>
16. Грибанова Е. В., Ларионов М. И., Васютин О. А., Кучек А. Э. Зависимость угла смачивания на оксидной пленке алюминия от pH раствора. *Вестник СПбГУ: Физика и химия*. 2012;4(1):76–81. <https://elibrary.ru/OQSLEV>
- Gribanova EV, Larionov MI, Vasyutin OA, Kuchek AE. Dependence of contact angle on pH of solution for oxide film on the surface of. *Bulletin of St. Petersburg University. Physics. Chemistry*. 2012;4(1):76–81. (In Russ.) <https://elibrary.ru/OQSLEV>
17. Wang N, Zhang W, Xu J, et al. Initial stage of pore formation process in anodic aluminium oxide template. *Journal of Solid State Electrochemistry*. 2010;14(8):1377–1382. <https://doi.org/10.1007/s10008-009-0959-2>
18. Anufriev IE, Muratova EN, Valeev RG, et al. Nanoporous membranes based on aluminum oxide for homogenization of a liposomal solution. *Vestnik NovSU*. 2023;1(130):9–21. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2023.1\(130\).9-21](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2023.1(130).9-21)

Информация об авторах:

Никифоров Алексей Игоревич — младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ainikiforov@stud.etu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4639-539X>;

Ануфриев Илья Евгеньевич — младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; студент СПбГЭТУ «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, Россия, ilya_anufriev_00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9389-5672>;

Валеев Ришат Галеевич — кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории атомной структуры и анализа поверхности, Удмуртский федеральный исследовательский центр УрО АН РФ, Ижевск, Россия, rishatvaleev@udman.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8981-8527>;

Трушлякова Валентина Владимировна — кандидат технических наук, доцент кафедры микро- и нанoeлектроники, научный сотрудник Центра микротехнологии и диагностики в Санкт-Петербургском государственном электротехническом университете «ЛЭТИ», Санкт-Петербург, Россия, vvtrushliakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5812-1890>;

Королев Дмитрий Владимирович — доктор химических наук, доцент, заведующий НИЛ нанотехнологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, dimon@cardioprotect.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2848-3035>.

Вклад авторов:

Никифоров А. И. — проведение эксперимента, описание методики эксперимента; Ануфриев И. Е. — разработка экструдера, мембраны, проведение эксперимента, описание методики эксперимента, написание статьи; Валеев Р. Г. — разработка мембраны; Трушлякова В. В. — микроскопический анализ; Королев Д. В. — общее руководство, написание статьи.

Authors information:

Aleksey I. Nikiforov, Junior Research Fellow, Nanotechnology Research Laboratory, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ainikiforov@stud.etu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4639-539X>;

Ilya E. Anufriev, Junior Research Fellow, Nanotechnology Research Laboratory, V.A. Almazov NMRC; Student, Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”, St. Petersburg, Russia, ilya_anufriev_00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9389-5672>;

Rishat G. Valeev, Research Fellow, Laboratory of Atomic Structure and Surface Analysis, Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russia, rishatvaleev@udman.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8981-8527>;

Valentina V. Trushlyakova, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Micro- and Nanoelectronics, Research Fellow, Center for Collective Use “Center for Microsystems Technology and Electronic Component Base”, Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”, St. Petersburg, Russia, vvtrushliakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5812-1890>;

Dmitry V. Korolev, Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Nanotechnology Research Laboratory, V.A. Almazov NMRC, Research Fellow, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, dimon@cardioprotect.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2848-3035>.

Contribution of the authors:

Nikiforov A. I. — conducting the experiment, describing the experimental methodology; Anufriev I. E. — development of the extruder and membrane, conducting the experiment, describing the experimental methodology, writing the article; Valeev R. G. — membrane development; Trushlyakova V. V. — microscopic analysis; Korolev D. V. — general supervision, writing the article.

Поступила в редакцию / Received: 11.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 16.01.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.833.7-006.38.03
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-576-583>

Секторальный шванноматоз седалищного нерва: клинико-хирургические аспекты

А. В. Городнина, Д. А. Ситовская, А. Ю. Орлов

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Городнина Ангелина Викторовна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: angelinagorodnina@gmail.com

Резюме

Шванномы — наиболее распространенные доброкачественные опухоли периферических нервов и спинномозговых корешков. В свою очередь секторальный шванноматоз — редко встречающееся заболевание (0,58 случая на 1 млн человек), при котором происходит поражение одного нервного ствола множественными опухолями без наличия патологических очагов в других анатомических областях. В отличие от системных форм нейрофиброматоза, для секторального шванноматоза не характерны кожные проявления и наличие двусторонних вестибулярных шванном, что делает его диагностику особенно сложной. За последнее десятилетие в литературе описано всего несколько случаев секторального шванноматоза седалищного нерва.

В данной публикации представлен редкий клинический случай пациентки с секторальным шванноматозом седалищного нерва и его ветвей, потребовавший хирургического лечения. По данным нейровизуализации (МРТ, УЗИ) были обнаружены множественные объемные образования, распространяющиеся по ходу седалищного нерва в нижней трети бедра и по ходу большеберцового нерва в верхней трети голени и подколенной области. Общая протяженность пораженного участка нерва составила до 20 см, при этом опухоли имели неоднородную эхоструктуру и обильную васкуляризацию по данным доплерографии. Клиническая картина представлена некупируемым нейропатическим болевым синдромом. Данных за наличие опухолей других нервов не было.

Пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления 5 опухолевых узлов с применением прямой стимуляции нерва (ЭНФ-мониторинг), что позволило дифференцировать функционально значимые пучки от ткани опухоли и избежать их повреждения. В послеоперационном периоде функция нерва полностью сохранена, а болевой синдром регрессировал до 1 балла по визуальной аналоговой шкале в течение первых пяти суток.

Также представлен обзор литературы по теме. Учитывая редкость данной патологии, необходимо накопление клинического опыта, в связи с чем каждый выявленный случай секторального шванноматоза требует подробного описания.

Ключевые слова: шванноматоз, седалищный нерв, секторальный шванноматоз, опухоль периферических нервов, шваннома, нейрофиброматоз

Для цитирования: Городнина А.В., Ситовская Д.А., Орлов А.Ю. Секторальный шванноматоз седалищного нерва: клинико-хирургические аспекты. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):576-583. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-576-583>; <https://elibrary.ru/XPCNPO>

Sectoral schwannomatosis of the sciatic nerve: Clinical and Surgical Aspects

Angelina V. Gorodnina, Darya A. Sitovskaya, Andrey Yu. Orlov

Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the A.V. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Angelina V. Gorodnina,
A. L. Polenov RSRGN — branch of the A.V.
Almazov NMRC,
12 Mayakovskaya str., St. Petersburg, Russia,
191014.
E-mail: angelinagorodnina@gmail.com

Abstract

Schwannomas are the most common benign tumors of peripheral nerves and spinal nerve roots. Sectoral schwannomatosis, in turn, is a rare condition (0.58 cases per 1 million people) characterized by multiple tumors affecting a single nerve trunk, with no pathological lesions in other anatomical areas. Unlike systemic forms of neurofibromatosis, sectoral schwannomatosis typically lacks cutaneous manifestations and bilateral vestibular nerve involvement, making diagnosis particularly challenging. Over the past decade, only a few cases of sectoral schwannomatosis involving the sciatic nerve have been reported in the literature.

Herein, we present a rare clinical case of a female patient with sectoral schwannomatosis of the sciatic nerve and its branches requiring surgical intervention. Neuroimaging (MRI and ultrasound) revealed multiple mass lesions extending along the sciatic nerve in the distal third of the thigh, as well as along the tibial nerve in the proximal third of the lower leg and the popliteal region. The total length of the involved nerve segment reached up to 20 cm, with tumors exhibiting heterogeneous structure and pronounced vascularization on Doppler imaging. The clinical presentation featured intractable neuropathic pain. No tumors were found in other nerves.

The patient underwent surgical removal of five tumor nodules using direct nerve stimulation (intraoperative neuromonitoring), which allowed for clear differentiation between functionally significant nerve fascicles and tumor tissue, thereby preventing their damage. Postoperatively, nerve function was fully preserved, and pain regressed to 1 point on the visual analogue scale within the first five days.

A review of the relevant literature is also provided. Given the rarity of this pathology, accumulation of clinical experience is essential; therefore, each identified case of sectoral schwannomatosis warrants a detailed description.

Keywords: schwannomatosis, sciatic nerve, sectoral schwannomatosis, tumor of peripheral nerves, schwannoma, neurofibromatosis

For citation: Gorodnina AV, Sitovskaya DA, Orlov AYU. Sectoral schwannomatosis of the sciatic nerve: Clinical and Surgical Aspects. *Translational Medicine*. 2025;12(6):576-583. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-576-583>; <https://elibrary.ru/XPCNPO>

Список сокращений: ВАШ — визуальная аналоговая шкала, МРТ — магнитно-резонансная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭНМГ — электронейромиография, ЭНФ-мониторинг — электронейрофизиологический мониторинг, T2-ВИ — T2-взвешенное изображение, ЦДК — цифровое доплеровское картирование, PD FS (Proton density with fat saturation) — последовательность с жироподавлением.

Введение

Шванноматоз — это заболевание, характеризующееся развитием множественных доброкачественных опухолей из шванновских клеток, поражающих один или несколько нервов. Шванноматоз является относительно новой патологией, описанной в последние несколько десятилетий. Секторальный шванноматоз — это состояние, характеризующееся развитием периферических шванном, поражающих нерв одной

конечности или спинальными шванномами на 5 смежных уровнях, при отсутствии двусторонних вестибулярных шванном [1].

Случаи секторального шванноматоза крайне редки, частота встречаемости — 0,58 случая на 1 000 000 человек [2]. Дифференциация шванноматоза от нейрофиброматоза 1 или 2 типа является серьезной проблемой в диагностике — несмотря на то, что генетическое происхождение, течение заболевания и фенотипические характеристики могут отличаться, важно обращать внимание на клинические проявления, чтобы иметь возможность поставить правильный диагноз. Случаи шванноматоза, локализованного в седалищном нерве, в литературе встречаются крайне редко.

Данная публикация посвящена редкому случаю секторального шванноматоза седалищного нерва у молодой пациентки.

Клинический случай

Пациентка М., 37 лет обратилась на консультацию по поводу выраженных (до 10 баллов по ВАШ) болей в левой ноге, а именно в подколенной области, нижней части бедра, верхней трети голени.

При поступлении в клинической картине болевой синдром до 10 баллов по ВАШ, некупируемый приемом медикаментов. При пальпации в подколенной области определяются резко болезненные округлые, плотные узлы. Тест Тинеля положительный. У пациентки не было семейного анамнеза нейрофиброматоза, при осмотре на коже пятен цвета кофе с молоком не обнаружено, не было видимых признаков катаракты при офтальмологическом осмотре.

По данным МРТ головного мозга объемных образований в области мосто-мозжечкового угла нет.

По данным УЗИ периферических нервов нижних конечностей: левый седалищный нерв под грушевидной и большой ягодичной мышцами визуализируется неотчетливо, в его проекции патологические образования не определяются. На бедре в структуре нерва лоцируются множественные объемные образования, овоидной формы, с четкими ровными контурами, неоднородной эхоструктуры, резко неравномерно сниженной эхогенности, при ЦДК обильно васкуляризованные. Размеры образований: на границе нижней и средней трети бедра образование № 1 — 37x30x25 мм; в подколенной области образование № 12 — 44x23x18 мм, образование прилежит к подколенной вене, компримирует ее частично. Ниже бифуркации седалищного нерва: левый большеберцовый нерв на всем протяжении неравномерной толщины, на уровне средней трети голени в структуре нерва объемные образования, овоидной формы, с четкими ровными контурами, неоднородной эхоструктуры, резко неравномерно сниженной эхогенности, при

ЦДК обильно васкуляризованные, размерами 3x4x3 мм и 5x3x3 мм; на уровне медиальной лодыжки на 10 мм проксимальнее места деления нерва, в толще нерва аналогичное по структуре объемное образование № 13 размерами 22x22x17 мм.

Малоберцовый нерв на всем протяжении без патологических изменений.

По данным МРТ: на серии МР-томограмм, взвешенных по T1, T2 и протонной плотности с подавлением сигнала от жировой ткани в стандартных проекциях, визуализируются структуры нижней половины бедра и верхней половины голени:

В задних отделах нижней трети бедра и подколенной области по ходу сосудисто-нервного пучка определяется цепочка разнокалиберных узловых образований, связанных между собой, округлой и овоидной формы, с четкими контурами, гиперинтенсивных на T2-ВИ и PD FS, общей протяженностью до 20 см, с размерами наиболее крупных узлов до 33x28x32 мм на уровне бедра, 21x19x24 мм в подколенной ямке, неоднородной тяжистой структуры, а также более мелкие узлы до 5–10 мм в диаметре (рис. 1, 2).

При проведении электронейромиографии нарушения проведения по нервам нижних конечностей не зарегистрировано.

Пациентке выполнено оперативное вмешательство в объеме микрохирургического удаления опухолей левого седалищного, большеберцового нервов под ЭНФ-мониторингом. Всего удалено 5 опухолевых узлов, без нарушения анатомической целостности седалищного нерва и его ветвей, при прямой стимуляции нерва интраоперационно моторные ответы сохранены (рис. 3, 4).

В послеоперационном периоде неврологического дефицита не отмечено, болевой синдром регрессировал до 1 балла в течение 5 суток после операции.

Выполнено гистологическое исследование операционного материала. Материал фиксировали в 10 % забуференном формалине, обезжизнили стандартным способом и заливали в парафин. Изучались гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Гистологический анализ и микрофотографирование проводилось с использованием сканирующего микроскопа 3DHISTECH Pannoramic MIDI II и программного обеспечения 3DHISTECH Pannoramic Viewer (Венгрия).

Выявлена доброкачественная бифазная опухоль из оболочки периферического нерва (рис. 5). Опухоль с умеренной клеточной плотностью, преимущественно ретикулярного типа строения (паттерн Антони В): состоит из рыхло расположенных клеток с округлыми лимфоцитоподобными ядрами и оптически пустой цитоплазмой. Также встречаются компактные очаги, состоящие из вытянутых биполярных

клеток с удлинненными коническими ядрами, скудной эозинофильной цитоплазмой, границы клеток в данных областях практически не прослеживаются (паттерн Антони А). (рис. 5 А) Наблюдается слабо выраженный дегенеративный полиморфизм и гиперхроматоз ядер, а также обширные поля фиброза стромы опухоли (рис. 5 Б). Также в строме опухоли обнаружен ангиоматоз с гиалинозом стенок сосудов,

периваскулярно — отложение зерен гемосидерина и лимфоцитарная инфильтрация. Фигур митоза и очагов некроза не выявлено.

Таким образом, у пациентки имеет место шваннома grade 1 ретикулярного строения с вторичным склерозированием. ICD-O code 9560/0.

Пациентка выписана на 8-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

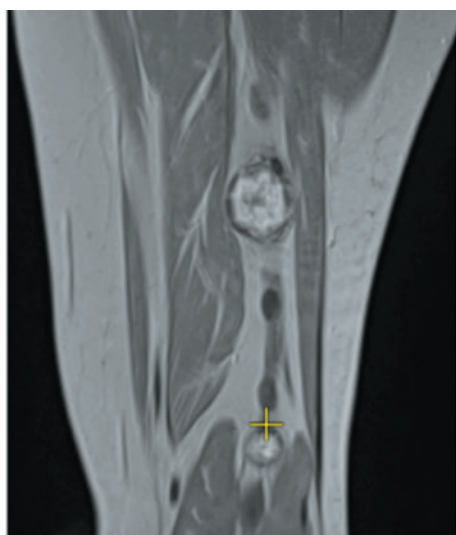


Рис. 1. МРТ T2-ВИ, коронарная проекция

Figure 1. MRI T2WI, coronal projection

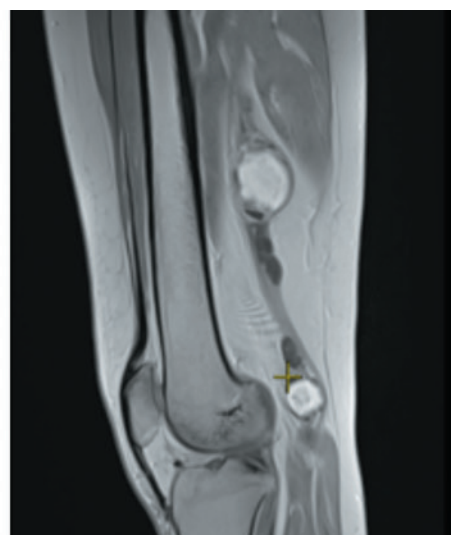


Рис. 2. МРТ T2-ВИ, сагиттальная проекция

Figure 2. MRI T2WI, sagittal projection



Рис. 3. Множественные опухоли седалищного нерва

Figure 3. Multiple tumors of the sciatic nerve

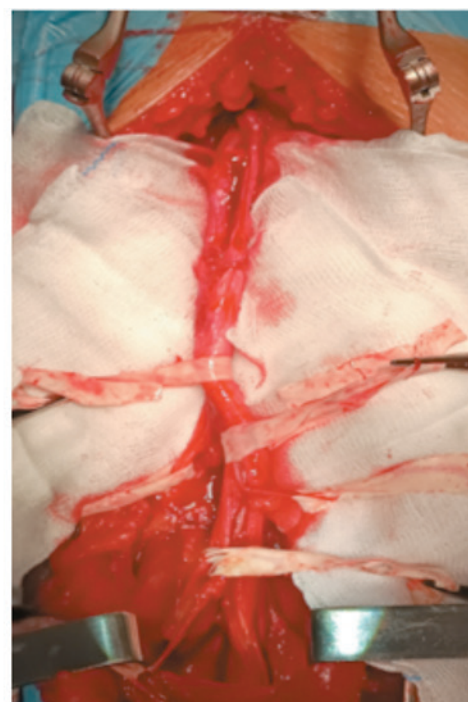


Рис. 4. Седалищный нерв после удаления опухолей

Figure 4. Sciatic nerve after tumor removal

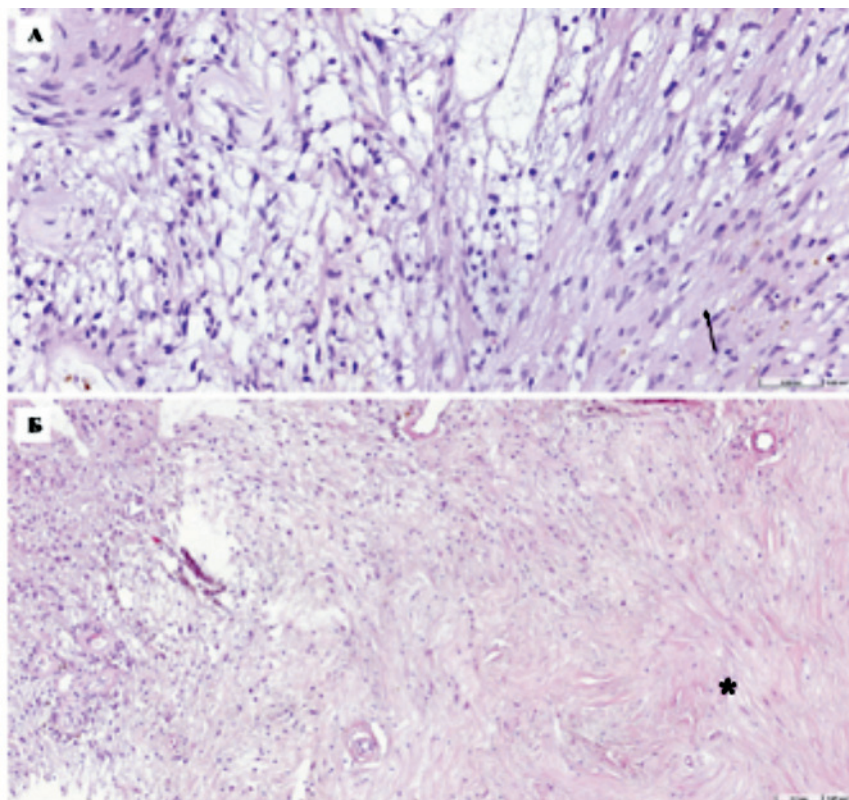


Рис. 5. Результаты гистологического исследования опухоли. Окраска гематоксилином и эозином

Примечания: А — доброкачественная бифазная опухоль оболочки периферического нерва, представленная очагами ретикулярного и компактного (указано стрелкой) строения, $\times 200$; Б — массивный склероз стромы опухоли (*), ангиоматоз с гиалинозом стенок сосудов, $\times 100$.

Figure 5. Results of histological examination of the tumor. Hematoxylin and eosin staining

Notes: A — benign biphasic tumor of the peripheral nerve sheath, represented by foci of reticular and compact (indicated by arrow) structure, $\times 200$; B — massive sclerosis of the tumor stroma (*), angiomatosis with hyalinosis of the vessel walls, $\times 100$.

Обсуждение

По классификации ВОЗ последнего пересмотра от 2021 г., шванномы — это доброкачественные опухоли черепных и спинальных нервов, развивающиеся из шванновских клеток [3].

Единичная шваннома является одной из наиболее распространенных опухолей периферических нервов и составляет порядка 34 % от всех объемных образований периферической нервной системы [4].

Шванноматоз — состояние, при котором возникают множественные опухоли, поражающие периферические и/или спинномозговые нервы.

Сегментарный или секторальный шванноматоз — редко встречающееся заболевание, при котором несколькими опухолевыми узлами поражен один из основных нервных стволов конечности, одна половина тела или 5 смежных уровней позвоночника, при этом на других участках тела объемных образований нет [5].

Впервые термин «секторальный шванноматоз» был использован в 1984 г. Shishiba и соавторами для описания клинико-патологического процесса с развитием множественных шванном без признаков нейрофиброматоза [6].

Шванноматоз обнаруживается в 2,4–5 % всех случаев выявления шванном, и примерно у трети пациентов со шванноматозом заболевание имеет анатомическую локализацию, ограниченную одной конечностью или сегментом позвоночника [7]. Поражение периферических нервов наблюдается у 89 % больных со шванноматозом. У пациентов со шванноматозом симптомы чаще всего развиваются во втором или третьем десятилетиях жизни [8]. Наиболее распространенным симптомом с зарегистрированной частотой 46 % является боль [9].

Первые клинические диагностические критерии шванноматоза были разработаны и внедрены MacCollin в 2005 г. [10]. В 2022 г. эти критерии

были пересмотрены из-за постепенного увеличения знаний о молекулярных факторах с течением времени. Диагностические критерии, применяющиеся в настоящее время при диагностике шванноматоза, основаны на молекулярных и/или клинических диагностических признаках [11].

Генетика шванноматоза остается до конца не ясной, и на сегодняшний день у больных шванноматозом описаны мутации в генах SMARCB1 и LZTR1. Наличие мутаций в этих генах наблюдается с разной частотой в случаях наследственного и sporadic шванноматоза.

Клиническая картина при секторальном шванноматозе, как было отмечено ранее, представлена преимущественно болевым синдромом, прогрессирующим при увеличении размеров опухолей. В дебюте заболевания пациенты отмечают появление плотных при пальпации округлых узлов. При увеличении размеров опухоли развивается выраженный болевой синдром, плохо поддающийся медикаментозной терапии [12]. Двигательные нарушения при секторальном шванноматозе встречаются крайне редко и за последние 10 лет не описаны в литературе.

Клинически секторальный шванноматоз отличается от нейрофиброматоза отсутствием кожных проявлений, характерных для последнего, а именно пятен цвета кофе с молоком и кожных нейрофибром [12, 13].

При выполнении МРТ эксцентричное расположение опухолей будет характерно для шванном, тогда как

центрально расположенные опухолевые узлы будут указывать на нейрофибром. При введении контрастного вещества одиночная шваннома имеет тенденцию к однородному накоплению контраста, в то время как множественные шванномы при секторальном шванноматозе могут контрастироваться гетерогенно [13].

Электронейромиография является обязательным исследованием при любой патологии периферических нервов, помогает уточнить уровень повреждения, вовлечение нервов проксимальнее и дистальнее поврежденного участка и подтвердить диагноз. В представленном нами клиническом случае при выполнении ЭНМГ патологических изменений с исследуемых нервов нижних конечностей не определялось во всех случаях, вероятнее всего, это связано с отсутствием двигательных нарушений у пациентов.

Обязательно использование электронейрофизиологического мониторинга при проведении оперативного вмешательства. Прямая стимуляция нерва позволяет дифференцировать пучки нерва от массы опухоли и избежать резекции здоровой ткани с нарушением функции нерва в последующем [14].

Следует отметить, что при ретроспективном анализе базы данных РНХИ им. проф. А. Л. Поленова за последние 5 лет выявлено, что развитию данной патологии подвержены преимущественно пациенты женского пола, во всех случаях семейного анамнеза нейрофиброматоза его кожных проявлений и объемных образований других локализаций не было (табл.).

Таблица. Данные пациентов с диагнозом «секторальный шванноматоз» за последние 5 лет

Table. Data on patients diagnosed with sectoral schwannomatosis over the past 5 years

	Пол, возраст	Локализация опухоли	Проведенная операция	Данные гистологического исследования
1	ж, 37 лет	Левый седалищный нерв в средней и нижней трети бедра	Микрохирургическое удаление опухолей левого седалищного, большеберцового нервов под ЭНФ-мониторингом	Шваннома gr 1
2	ж, 35 лет	Левый седалищный нерв в нижней трети бедра	Удаление опухолей по ходу мало- и большеберцовой порции с сохранением анатомической целостности седалищного нерва и его порций под ЭНФ-мониторингом	Шваннома gr 1
3	ж, 33 года	Левый большеберцовый нерв в средней и нижней трети голени	Тотальное удаление 3 опухолевых узлов с сохранением анатомической целостности нерва под ЭНФ-мониторингом	Шваннома gr 1

Заключение

В заключение следует отметить, что шванноматоз представляет собой особую клинико-патологическую единицу, относящуюся к семейству заболеваний, известных как нейрофиброматоз. В литературе описано всего несколько случаев секторального шванноматоза с поражением седалищного нерва [15–18].

Представленный нами клинический случай описывает успешное хирургическое лечение пациентки с хроническим выраженным болевым синдромом вследствие шванноматоза седалищного нерва и его ветвей. Опухоли были полностью удалены микрохирургическим путем без повреждения пучков седалищного нерва с сохранением его функции в полном объеме. Жалобы на боль полностью регрессировали после операции, и были получены хорошие результаты без каких-либо осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований. / The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список литературы / References

1. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *The lancet neurology*. 2007;6(4):340–351. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70075-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70075-3)
2. Warade A, Roy R, Pattankar S, et al. Segmental schwannomatosis of the lower extremity — a case series. *Neurology India*. 2022;70(5):2132–2136. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.359176>
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours Series. 5th ed., vol. 6. 2021.
4. Andreani L, Ipponi E, Ruinato AD, et al. Peripheral schwannomas of the tibial nerve: surgical results in a case series. *Acta Biomedica*. 2022;14;93(1):e2022085. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i1.11782>
5. Erdoğan F, Say F, Barış YS. Schwannomatosis of the sciatic nerve: a case report. *British Journal of Neurosurgery*.

2023;37(1):100–103. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.1950628>

6. Shishiba T, Niimura M, Ohtsuka F, Tsuru N. Multiple cutaneous neurilemmomas as a skin manifestation of neurilemmomatosis. *Journal of the American Academy Dermatology*. 1984;10:744–754. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(84\)70089-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(84)70089-2)
7. Schraepen C, Donkersloot P, Duyvendak W, et al. What to know about schwannomatosis: a literature review. *British Journal of Neurosurgery*. 2022;36(2):171–174. <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1836323>
8. Kwon NY, Oh HM, Ko YJ. Multiple lower extremity mononeuropathies by segmental schwannomatosis: a case report. *Annals of rehabilitation medicine*. 2015;26;39(5):833–837. <https://doi.org/10.5535/arm.2015.39.5.83>
9. Plotkin SR, Wick A. Neurofibromatosis and schwannomatosis. *Seminars in neurology*. 2018;38 (1):73–85. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627471>
10. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DG, et al Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology*. 2005;64:1838–1845. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000163982.78900.AD>
11. Plotkin SR, Blakeley JO, Evans DG, et al. Update from the 2011 international schwannomatosis workshop: from genetics to diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics*. 2013;161:405–416. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35760>
12. Alaidarous A, Parfait B, Ferkal S, et al. Segmental schwannomatosis: characteristics in 12 patients. *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;22(14):207. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1176-4>
13. Pilavaki M, Chourmouzi D, Kiziridou A, et al. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: pictorial review. *European Journal of Radiology*. 2004;52:229–239. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2003.12.001>
14. Guzzi G, Ricciuti RA, Torre AD, et al. Intraoperative neurophysiological monitoring in neurosurgery. *Journal of clinical medicine*. 2024;17;13(10):2966. <https://doi.org/10.3390/jcm13102966>
15. Huang J, Mobbs R, Teo C. Multiple schwannomas of the sciatic nerve. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2003;10:391–393. [https://doi.org/10.1016/s0967-5868\(03\)00021-3](https://doi.org/10.1016/s0967-5868(03)00021-3)
16. Ogose A, Hotta T, Morita T, et al. Multiple schwannomas in the peripheral nerves. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*. 1998;80:657–661. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.80b4.8532>
17. Yamamoto T, Maruyama S, Mizuno K. Schwannomatosis of the sciatic nerve. *Skeletal Radiology*. 2001;30:109–113. <https://doi.org/10.1007/s002560000310>
18. Gonzalvo A, Fowler A, Cook RJ, et al. Schwannomatosis, sporadic schwannomatosis, and familial schwannomatosis: a surgical series with long-term follow-up. *Journal of Neurosurgery*. 2011;114:756–762. <https://doi.org/10.3171/2010.8.JNS091900>

Информация об авторах:

Городнина Ангелина Викторовна — кандидат медицинских наук, нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —

филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, angelinagorodnina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4431-375X>;

Ситовская Дарья Александровна — кандидат медицинских наук, патологоанатом, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, sitovskaya_da@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9721-3872>;

Орлов Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, руководитель НИЛ нейрохирургии позвоночника и периферической нервной системы, нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, orlovayu@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6597-3733>.

Вклад авторов:

Городнина А. В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Ситовская Д. А. — обработка материалов, написание текста; Орлов А. Ю. — концепция исследования, редактирование текста.

Authors information:

Angelina V. Gorodnina, MD, PhD, Neurosurgeon, A. L. Polenov RSRGN, St. Petersburg, Russia, angelinagorodnina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9721-3872>;

Darya A. Sitovskaya, MD, PhD, Pathologist, A. L. Polenov RSRGN, St. Petersburg, Russia, sitovskaya_da@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9721-3872>;

Andrey Yu. Orlov, MD, PhD, DSc, Neurosurgeon, Head of the Research Laboratory of Neurosurgery of the Spine and Peripheral Nervous System, A. L. Polenov RSRGN, orlovayu@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6597-3733>.

Contribution of the authors:

Gorodnina A. V. — research concept and design, collection and processing of material, text writing; Sitovskaya D. A. — materials processing, text writing; Orlov A. Yu. — research concept, text editing.

Поступила в редакцию / Received: 20.06.2025

Принята к публикации / Accepted: 14.01.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК: 614(5-011):327.7:004.942
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-584-591>

Паназиатская система координации усилий по развитию трансляционной медицины: роль и место моделей *In Silico*

А. А. Бухвостов¹, П. И. Мусаев², Д. А. Кузнецов^{1,3}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт биомедицины, Москва, Россия

² Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н. Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия

Контактная информация:

Бухвостов Александр Александрович,
Институт биомедицины РНИМУ им.
Н. И. Пирогова,
ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, Москва,
Россия, 117997.
E-mail: tanzbukh@gmail.com

Резюме

Представлена краткая характеристика основных тенденций развития инфраструктуры и работы экспертных групп Шанхайской организации сотрудничества (ШОС) в 2020–2025 гг., непосредственно относящихся к регулированию программ развития здравоохранения, и связанных с этим инновационных проектов в области трансляционной медицины. Особый акцент сделан на внимание экспертного сообщества ШОС к использованию арсенала инструментов математического моделирования в исследованиях *In Silico*, перспективных с точки зрения их роли в оптимизации алгоритмов доклинического тестирования новых лекарств.

Так, рассмотрена анонсированная на период 2025–2030 гг. реформа ШОС, предусматривающая существенное расширение возможностей её экспертного сообщества в области финансирования и экспертного сопровождения международных проектов учёных стран-участниц, относящихся к таким направлениям как фармация/фармакология и организация здравоохранения. В этой связи проанализирована схема взаимодействия комитетов, комиссий и экспертных советов ШОС, особое внимание уделено правовым и финансовым аспектам этих контактов. Особенности планирования и проведения этой работы ШОС рассмотрены в контексте сравнения с аналогичным потенциалом, реализуемым в доклинических и клинических исследованиях новых лекарств, осуществляемых по протоколам, адаптированным Американским Химическим Обществом (ACS).

В качестве примеров достижений и перспектив инновационных проектов, отвечающих критериям ШОС, проанализированы результаты доклинических (экспериментальных и *In Silico*) исследований нанокатионитов группы РМС16, обеспечивающих адресную доставку парамагнитных изотопов двухвалентных металлов (²⁵Mg, ⁴³Ca, ⁶⁷Zn) в клетки злокачественных опухолей с целью индукции соответствующих магнитных изотопных эффектов и связанных с ними цитостатических (противоопухолевых) последствий.

Обоснован вывод о целесообразности тщательного изучения опыта ШОС и его применения в фармакологических исследованиях, включая использование программ ШОС по математическому моделированию в медицине и, в частности, по совершенствованию моделей *In Silico*.

Ключевые слова: Шанхайская Организация Сотрудничества (ШОС), трансляционная медицина, доклинические исследования, искусственный интеллект, модели *In Silico*, математическая медицина, магнитные изотопные эффекты, цитостатики

Для цитирования: Бухвостов А.А., Мусаев П.И., Кузнецов Д.А. Паназийская система координации усилий по развитию трансляционной медицины: роль и место моделей *In Silico*. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):584-591. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-584-591>; <https://elibrary.ru/WSEAMK>

Panasian system for coordination of efforts aiming the translational medicine development. Role and place of the *In Silico* models

Alexander A. Bukhvostov¹, Pasha I. Musayev²,
Dmitry A. Kuznetsov^{1,3}

Corresponding author:
Alexander A. Bukhvostov,
Institute of Biomedicine Pirogov Russian
National Research Medical University,
1 Ostrovityanov str., Moscow, Russia, 117997.
E-mail: tanzbukh@gmail.com

¹ Institute of Biomedicine Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

³ N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

A brief-n-clear synopsis of major trends in infrastructure development along with the expert groups activities within Shanghai Cooperation Organization (SCO), 2020–2025, has been presented and discussed following by an accent on both support and control over the national public health programs and, respectively, the translational medicine related innovation projects. An additional emphasize is made on attention expressed by the SCO expert community towards the arsenal of the *In Silico* mathematical models taking into account their role as the tools sustainable for optimization of the new drugs preclinical trial algorithms.

Thus, announced for 2025–2030 ongoing SCO reform promotes an essential possibilities spread-out for its community of experts as this deals with both financial support and scientific expertise performance in case of the international research projects proposed by scientists from member-countries working in such areas as pharmacology/pharmacy and healthcare administration. Taking this into account, a scheme of interactions between the SCO Committees, Commissions and Expert Councils is under discussion, while a special attention to juridical and financial aspects was paid. As per peculiarities of planning and conduction of these SCO activities, this issue was studied within a context of comparison to analogical potential revealing in preclinical and clinical trials on new medicines carried out according to ACS (American Chemical Society) adopted protocols.

Giving an example of achievements and perspectives of the SCO criteria fitting innovation projects: the results of preclinical studies (experimental and *In Silico* tracks) on PMC16-nanocationites designed for tumor cells targeting with a following release of paramagnetic isotopes (²⁵Mg, ⁴³Ca, ⁶⁷Zn) which promotes the corresponding magnetic isotope effects (MIE) and, hence, the MIE-induced cytostatic (anti-tumor) consequences.

In conclusion, a data supported prove makes a lot of sense in attentive studies on both SCO experience and the current trends of its applications to pharmacological research including the use of the SCO-developed programs in mathematical modeling in medicine and, in particular, in upgrade of *In Silico* models.

Keywords: Shanghai Cooperation Organization (SCO), translational medicine, preclinical research, artificial intelligence, *In Silico* models, computational medicine, magnetic isotope effects, cytostatics

For citation: Bukhvostov AA, Musayev PI, Kuznetsov DA. Panasian system for coordination of efforts aiming the translational medicine development. Role and place of the *In Silico* models. *Translational Medicine*. 2025;12(6):584-591. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-584-591>; <https://elibrary.ru/WSEAMK>

Список сокращений: ШОС — Шанхайская организация сотрудничества, ИРИ — Исламская Республика Иран, КНР — Китайская Народная Республика, МММ — программа ШОС «Математические методы в медицине», МИЭ — магнитный изотопный эффект, ПФНК — порфирифуллереновые нанокатиониты, ACS — Американское химическое общество, dNTP — дезоксирибонуклеозидтрифосфаты.

Non multa, sed multum

Введение

Среди разнообразных источников финансирования научных исследований и их экспертного сопровождения Шанхайская организация сотрудничества (ШОС) занимает, по нашему мнению, незаслуженно скромное место. Здесь мы хотели бы представить краткую оценку особенностей и перспектив использования этого направления менеджмента НИР применительно к проблемам здравоохранения и экспериментальной медицины.

Так, в числе программных документов, принятых на 24-м саммите глав государств — членов ШОС, прошедшем в Астане 3–4 июля 2024 г., была концепция развития здравоохранения и связанных с ним биотехнологий на 2025–2030 гг., включающая, в частности, ряд положений о создании новых лекарств и их доклиническом/клиническом изучении. Предварительные итоги начального этапа реализации программы, основанной на данной концепции, подготовлены для обсуждения и возможной коррекции в комитетах и комиссиях ШОС (рис. 1), запланированных на период после 25-го саммита ШОС в Тяньцзине, КНР (31.08.2025–01.09.2025) [1].

Основанная изначально как политико-экономическое объединение ряда стран Евразийского региона (КНР, РФ, Индия, Пакистан, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан, Таджикистан), ШОС включает сегодня 10 стран-участниц и 6 ассоциированных членов, располагая годовым бюджетом в 26,4 млрд долларов США, использование которого предполагает поддержку программ развития национальных систем здравоохранения и связанных с этим исследований в сфере трансляционной медицины [2, 3] (рис. 1).

In Silico в международных медицинских проектах

В частности, в 2008–2014 гг. организацией была поддержана программа совместных исследований ученых КНР, РФ и ИРИ, результатом которых стало создание порфирифуллереновых нанокатионитов (ПФНК), позволяющих реализовать фармакологический потенциал магнитных изотопных эффектов (МИЭ) катионов ряда двухвалентных металлов [4]. Этот потенциал определяется способностью магнитных, то есть обладающих некомпенсированным ядерным спином, изотопов $^{25}\text{Mg}^{2+}$, $^{43}\text{Ca}^{2+}$ и $^{67}\text{Zn}^{2+}$ индуцировать благодаря кулоновскому взаимодействию синглет-триплетную конверсию ион-радикальных пар $[\text{Me}^{2+} \dots \text{O}-\text{P}-]$ в каталитических сайтах фосфат-переносящих ферментов и обеспечивать этим глубокое, но обратимое воздействие на их функционирование [4–6] (рис. 2). При изучении данного феномена было отмечено, что использование аппарата немарковской популяционной динамики полезно для разработки математических моделей избирательного накопления ПФНК в клетках опухолей (HL60, Y79, WERI-1A); эти модели обладают «прогностической мощью» (predicting power), достаточной для оптимизации алгоритмов доклинических исследований [6].

Это, равно как и результаты многочисленных работ в области *In Silico*-моделирования лиганд-рецепторных взаимодействий [5], позволили экспертам ШОС анонсировать поддержку программы МММ (рис. 1). Программа предполагает конкурс пилотных проектов, вносящих вклад в развитие *In Silico*-подходов к увеличению простоты и эффективности протоколов доклинического изучения новых лекарств и рассчитана на период 2026–2030 гг. (рис. 1).

В качестве простого примера «вмешательства» идеологии ШОС в прогнозируемое с помощью *In Silico* планирование доклинических исследований нового фармакофора мы могли бы сослаться на наш опыт оценки ключевых параметров фармакодинамики и фармакокинетики водорастворимых порфириновых аддуктов фуллерена-С60, предложенных в качестве средства адресной доставки парамагнитных катионов $^{25}\text{Mg}^{2+}$ в клетки некоторых злокачественных новообразований, позволившей достигать цитостатического эффекта благодаря вызываемому этим стабильным изотопом МИЭ [4, 6].

Не будет преувеличением сказать, что возросшее внимание к моделям *In Silico* [7–9] основано на ясном понимании их особой роли уже не как дополнительного, всего лишь желательного, но именно обязательного инструмента в обеспечении оптимизации, то есть в создании экономически целесообразных и фармакологически релевантных схем доклинического тестирования новых и(или) модифицированных лекарств [5]. На 25-м году своего существования ШОС инициировала формирование особой экспертной службы (рис. 1), задача которой состоит в оценке результатов осуществления поддержанных организацией международных исследовательских проектов, сфокусированных в том числе и на *In Silico*-моделировании патофизиологических и фармакологических процессов. К числу таких программ следует отнести и МММ [5] (рис. 1).

Магнитные изотопные эффекты.

Экспертиза ШОС

Общеприимная тенденция вовлечения *In Silico*-моделирования в систему международного научного сотрудничества воспринята ШОС как вызов, диктующий необходимость развития экономической основы для такой кооперации, что уже отражено в программах, подобных МММ.

Координация работ по фармакологическому применению моделирования *In Silico* тесно связана с многочисленными сценариями использования систем искусственного интеллекта [7–9], что также

воспринято экспертным сообществом ШОС как важный ориентир на пути к здравоохранению будущего и связанной с ним персонифицированной трансляционной медицине.

Следует отметить и обозначившееся в последнее время (2020–2025) различие между приоритетами в финансировании программ *In Silico* для фармакологии, принятыми соответствующими группами внутри ACS (American Chemical Society) и ШОС. Так, если отраженная в политике ACS глобальная тенденция использования методологии *In Silico* преимущественно с целью скрининга потенциальных молекул-кандидатов на роль новых лекарств определяет в качестве достойной цели создание библиотек фармакофоров [7, 8], то целеполагание, декларируемое ШОС, ориентирует моделирование *In Silico* на прогноз уникальных фармакодинамических и(или) фармакокинетических параметров — таких как $^{25}\text{Mg}^{2+}$ — индуцированные противоопухолевые и антигипоксические эффекты [3, 4]. Модели, создаваемые в последнем случае, в значительной мере отвечают ожиданиям химиков и фармакологов, озабоченных повышением эффективности и обоснованным упрощением (сокращением) протокольных алгоритмов доклинических исследований [4].

Задача настоящей публикации состоит в том, чтобы обратить внимание на возможности, существующие уже сейчас и, вероятно, подлежащие развитию в близком будущем, предоставляемые ШОС для исследователей стран-участниц.

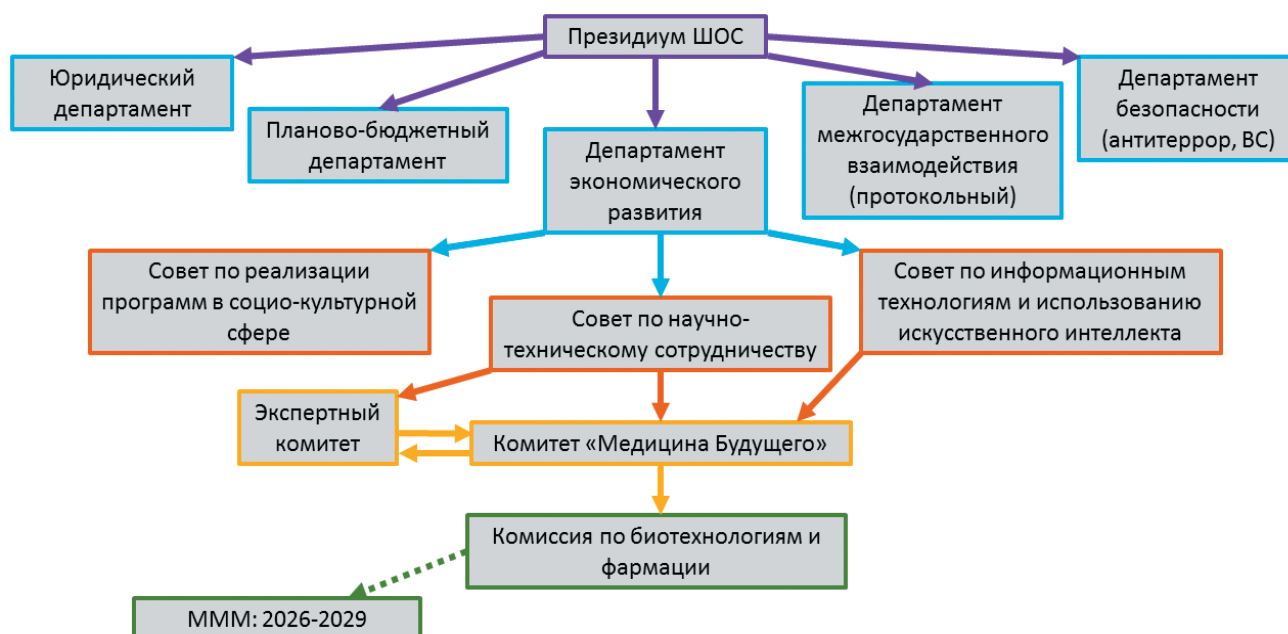


Рис. 1. Организационно-правовая структура ШОС и поддержка развития трансляционной медицины

Figure 1. Management-juridical structure of SCO and the translational medicine development support

В этой связи следует выделить в качестве фундаментальной особенности подхода организации к научно-технологическому сотрудничеству его последовательно плановый характер. Так, стратегия ШОС учитывает как методологический ориентир так называемую триаду Arash–Niemer [1, 2], включающую (а) авторитет института экспертов ШОС, (б) прозрачность исполнения четко структурированного бюджета и (в) установленные в плановом порядке сроки завершения значимых («магистральных») этапов большинства направлений исследований, имеющих формат нескольких, близких по содержанию, проектов [1, 2, 7]. При этом последняя из названных составляющих триады строится с активным использованием инструментов моделирования *In Silico*, специально разработанных для такого планирования.

Организация доклинических исследований новых лекарств. Подходы ШОС и ACS

Едва ли будет преувеличением сказать, что, будучи формализованным в минимальной степени, такой тип построения международной координации усилий ученых и их профессиональных объединений на Евразийском пространстве уже способствовал возникновению исторического феномена, определенного в работах Lin & Boushehi именно как «дух ШОС» (*Spirit of SCO*) [2], то есть как тенденция, соответствующая яркому определению юристов ШОС “*not mandatory, yet organized*” [2].

Особого внимания заслуживает красноречивый контраст между неопозитивистским универсализмом направлений поиска и испытаний новых лекарств, поддерживаемых ACS [4, 7–9], и аргументированным, в том числе и благодаря моделям *In Silico*, акцентом на региональной уникальности традиционных методов китайской, индийской и иранской медицинских школ, отличающим стратегию ШОС [5–6]. Среди инструментов математического моделирования, чаще других рекомендуемых экспертами ШОС для построения и использования таких моделей, нужно отметить аппарат немарковской популяционной динамики, а также контролируемые системами искусственного интеллекта варианты алгоритмов, основанных на теории цепей Маркова и решениях уравнений Бейли (МММ — рис. 1) [5, 6, 8].

Отдельного упоминания заслуживает инициатива группы клинических фармакологов из Университета Дюка в Дорэме, Северная Каролина, подготовивших рекомендации для ACS по созданию специальной программы изучения современных версий «восточной традиции» в подходах к направленному поиску и тестированию новых лекарств [10]. При этом оптимизация планирования финансовой поддержки таких проектов доклинических исследований предполагается на основе алгоритмов математического моделирования, созданных в рамках «западной», практикуемой в ACS, парадигмы, основанной на немарковских гомперцианских системных прогнозах эффективности [11].

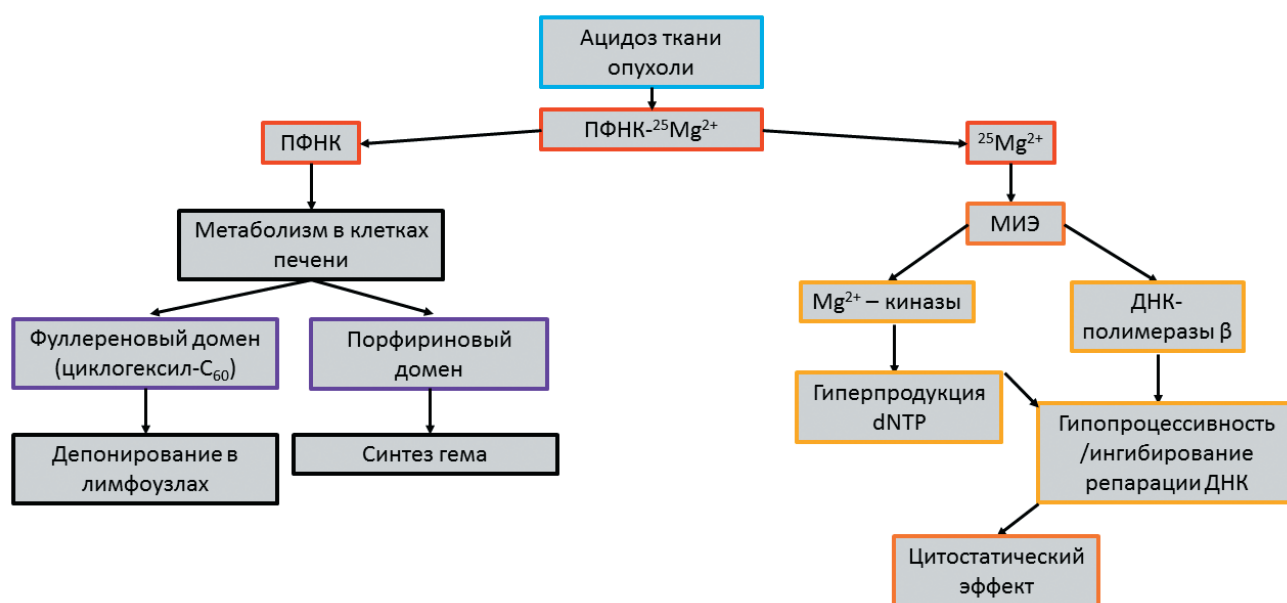


Рис. 2. МИЭ-зависимый цитостатический эффект, реализуемый в клетках опухолей катионами $^{25}\text{Mg}^{2+}$, доставленными наночастицами порфирифоллеренового ряда [3–7]

Figure 2. MIE-dependent cytostatic effect expressed in tumor cells due to $^{25}\text{Mg}^{2+}$ cations delivered by nanoparticles belonging to porphyrinfullerene family [3–7]

Упомянутый же нами административный ресурс институционализированного экспертного сообщества ШОС (рис. 1, 2) может, по мнению ряда авторов [12], быть успешно использован для его «ассимиляции» внутри ACS-ориентированных платформ, использующих модели *In Silico*. Так, разработанный «по лекалам ACS» метод *In Silico*-прогнозирования статуса иммунной системы при создании протокола химиотерапии больных раком головки поджелудочной железы [13] был затем включен в адаптированную ШОС платформу оптимизации химиотерапевтических схем для этой и еще некоторых солидных опухолей, таких как некоторые формы колоректального рака и гепатоцеллюлярный рак печени [14, 15].

Среди активных участников современного реформирования ШОС как системы принятия решений в сфере алгоритмизации процессов создания новых лекарств есть и сторонники радикального, если не сказать тотального, «отхода» от обязательного и детального эмпирического тестирования «полного набора» молекул-кандидатов и их близких аналогов [16] в пользу перехода от такого, привычного многим, тестирования к выборочной верификации рэйперных точек, определенных в ходе построения и анализа соответствующих моделей *In Silico* [17].

Итак, риск огромных непроизводительных затрат на пути к созданию новых лекарств диктует необходимость оптимизации этого процесса, особая роль в котором принадлежит моделям *In Silico*. Различия в подходах к их разработке и применению, проявляющиеся в практике институтов ШОС и ACS, заслуживают внимания и тщательного изучения.

Выводы

Сформированная на протяжении последних 5–6 лет политика ШОС в области международного экономического и научно-технического сотрудничества предполагает финансовую и экспертную поддержку проектов развития национальных систем здравоохранения и трансляционной медицины, включающую анонсированную на период 2026–2030 гг. целевую программу МММ (Математические методы в медицине).

Одной из привлекательных, практически значимых, сторон программы МММ является запрос на разработку новых моделей *In Silico*, позволяющих оптимизировать алгоритмы доклинического тестирования новых лекарств.

Ответом на этот запрос может служить прогнозирование фармакодинамических и(или) фармакокинетических параметров экспериментальных фармакофоров благодаря применению аппарата теории цепей Маркова и немарковской популяционной

динамики, что соответствует как нашему опыту, так и рекомендациям экспертного сообщества ШОС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Проект ШОС IRI-RF/2022/16672000EJ-4A / SCO Project IRI-RF/2022/16672000EJ-4A

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Благодарности / Acknowledgement

Авторы выражают признательность д-ру Али Акбару Язданпуру, директору департамента математики и компьютерных исследований Института фундаментальных исследований, Зенджан, ИРИ (Dr Ali Akbar Yazdan-Pour, Director, Dept. Mathematics & Computer Science, Institute for Advanced Studies in Basic Sciences, Zanjan, I. R. Iran) за стимулирующие комментарии и уточняющие вопросы, а также д-ру Ларсу Кюпферу, Институт системной медицины Университета Аахена, Аахен, Германия (Institute for Systems Medicine, University of Aachen, Aachen, Germany) за помощь в подборе литературы для обсуждения. / Authors are to express their sincere gratitude to Dr. Ali Akbar Yazdan-Pour, Department of Mathematics and Computer Sciences, Institute for Advanced Studies in Basic Sciences, Zanjan, IRI, for his comments and stimulating questions and to Dr. Lars Kuepfer, Institute for Systems Medicine, University of Aachen, Aachen, Germany, for a kind assistance in literature search/selection.

Список литературы / Reference

1. Yi W. Upholding the Shanghai spirit: SCO on the move [Internet]. Announce for the Tianjin summit of the Shanghai Cooperation Organization; 2025 [cited 2025 March 7]. Available from: file:///C:/Users/Sukhorukova_AA/Downloads/P020250808485309733238.pdf
2. Васильев А. А., Шпопер Д., Ибрагимов Ж. И. Пути активизации международного научного и научно-технического сотрудничества стран ШОС посредством совершенствования правовых и институциональных основ. *Российско-азиатский правовой журнал*. 2020;2:92–95. [https://doi.org/10.14258/ralj\(2020\)2.13](https://doi.org/10.14258/ralj(2020)2.13)
3. Vasiliev AA, Spaper D, Ibragimov ZI. Ways to step up the international scientific and technological cooperation of the

SCO countries. *Asian Law Journal*. 2020;2:92–95. (In Russ.) [https://doi.org/10.14258/ralj\(2020\)2.13](https://doi.org/10.14258/ralj(2020)2.13)

3. Kazemzadeh H, Mozafari M. Fullerene-based delivery systems. *Drug Discovery Today*. 2019;24(2):898–905. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.013>

4. Buchachenko AL. Magnetic effects across biochemistry, molecular biology and environmental chemistry. Academic Press: New York–Boston–Toronto–London; 2024. 250 p.

5. Shiryaev O, Bukhvostov A, Kamkina O, Kuznetsov D. Streamlining drug developments through the *In Silico* approach to ligand-target interactions. *Annals of Biostatistics and Biometric Applications*. 2025;6(3):1–11. <http://dx.doi.org/10.33552/ABBA.2025.06.000640>

6. Fursov V, Bukhvostov A, Kamkina O, et al. Towards the PMC16-nanocationite preclinical trials: Mathematical modeling. *Annals of Biostatistics and Biometric Applications*. 2025;6(4):1–15. <http://dx.doi.org/10.33552/ABBA.2025.06.000643>

7. Kombo DC, LaMarche MJ. The logic of chemical optimization. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2025;68(11):11572–11585. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00445>

8. Ferreira FJN, Carneiro AS. AI-driven drug discovery: A comprehensive review. *ACS Omega*. 2025;10(7):23889–23903. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c00549>

9. Sun Q, Wang H, Xie J, et al. Computer-aided drug discovery for drug unsuitable targets. *Chemical Reviews*. 2025;125(13):6309–6365. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.4c00969>

10. Trejo-Castro AI, Martinez-Ledesma E, Martinez-Torteya A. A bibliometric review on *in silico* drug repurposing: Performance analysis, science mapping and text mining (2000–2023). *Heliyon*. 2025;11(10). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42750>

11. Sertkaya A, Beleche T, Jessup A, Sommers BD. Costs of Drug Development and Research and Development Intensity in the US, 2000-2018. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2415445. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.15445>

12. Al-Mohaya M, Mesut B, Kurt A, Çelik YS. *In silico* approaches which are used in pharmacy. *J Appl Pharm Sci*. 2024;14(4):239–253. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.154854>

13. Musuamba FT, Skottheim Rusten I, Lesage R, et al. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic *in silico* drug and disease models in drug development: Building model credibility. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2021;10(8):804–825. <https://doi.org/10.1002/psp4.12669>

14. Stamatakos G. *In silico* medicine: multiscale mechanistic simulation, artificial intelligence and modern statistics as tools to support decisions on real clinical problems. *Physica Medica*. 2022;104:S5. [https://doi.org/10.1016/S1120-1797\(22\)03025-3](https://doi.org/10.1016/S1120-1797(22)03025-3)

15. Chen B, Schneider LC, Röver C, et al. *In silico* clinical trials in drug development : a systematic review. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2025. <https://doi.org/10.1007/s43441-025-00893-w> ISSN 2168-4790

16. Brogi S, Ramalho TC, Kuca K, et al. Editorial: *In silico* Methods for Drug Design and Discovery. *Front. Chem*. 2020;8:612. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00612>

17. Spanakis M. *In Silico* pharmacology for evidence-based and precision medicine. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):1014. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15031014>

Информация об авторах:

Бухвостов Александр Александрович — кандидат биологических наук, доцент, Институт биомедицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, tanzbukh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1488-6290>;

Кузнецов Дмитрий Анатольевич — доктор биологических наук, профессор, Институт биомедицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, ФИЦ ХФ им. Н. Н. Семенова РАН, Москва, Россия, kuznano@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8337-5056>;

Мусаев Паша Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, pasamoussaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0859-7799>.

Вклад авторов:

Бухвостов А. А. — концепция статьи и ее обсуждение, сбор и анализ данных по особенностям моделей *In Silico*, разработанных для доклинических и клинических испытаний новых лекарств по алгоритмам ШОС и ACS, дизайн рисунков; Кузнецов Д. А. — сбор и анализ данных по фармакологическому применению наночастиц, высвобождающих магнитные изотопы металлов, в экспериментальной и клинической онкологии: оценка вклада программ ШОС, написание статьи и ее обсуждение; Мусаев П. И. — сбор и анализ данных по особенностям социально-правовых и финансово-экономических аспектов доклинических и клинических испытаний новых лекарств: протоколы ШОС и ACS, обсуждение статьи.

Authors information:

Alexander A. Bukhvostov, PhD of Biological Sciences, Associate Professor, Institute of Biomedicine Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, tanzbukh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1488-6290>;

Dmitry A. Kuznetsov, MD, DSc of Biological Sciences, Professor, Institute of Biomedicine Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, Leading Research Fellow in Biochemistry, N. N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, kuznano@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8337-5056>;

Pasha I. Musayev, MD, DSc, Professor, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, pasamoussaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0859-7799>.

Contribution of the authors:

Bukhvostov A. A. — concept of the article and its discussion, collection and analysis of the data on peculiarities of the *In Silico*

models developed for preclinical and clinical trials of new drugs as relates to the SCO and ACS algorithms, design of figures; Kuznetsov D. A. — collection and analysis of the data on pharmacological application of the metal magnetic isotopes releasing nanoparticles in experimental and clinical oncology: evaluation of the SCO programs contribution, preparation of the manuscript, general discussion of the paper; Musayev P. I. — collection and analysis of the data on social-juridical and financial-economic aspects of preclinical and clinical trials of new drugs: SCO and ACS protocols, discussion of the paper.

Поступила в редакцию / Received: 11.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 15.01.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 615.4:616-092.9; 616.4-008.1:616-092.9
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-592-608>

Применение специфичных для человека ИФА-наборов при анализе биоматериала лабораторных животных

Н. М. Фаустова, В. М. Косман, М. В. Карлина, М. Н. Макарова,
В. Г. Макаров

Акционерное общество «Научно-производственное объединение
«ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская область, Россия

Контактная информация:

Фаустова Наталья Михайловна,
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, к. 245, ком. 4.34,
Кузьмоловский г. п., Ленинградская обл.,
Россия, 188663.
E-mail: faustova.nm@doclinika.ru

Резюме

Актуальность. Иммуноферментный анализ (ИФА) широко применяют при изучении фармакологической безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики как оригинальных, так и воспроизведенных (биоаналогичных) лекарственных веществ; он является методом выбора для оценки различных биомаркеров при проведении клинических и доклинических исследований. Особенностью, ограничивающей применение данного метода, является его видоспецифичность. **Цель.** Статья посвящена обсуждению применения и адаптации специфичных для человека ИФА-наборов для анализа биоматериала лабораторных животных. **Материалы и методы.** Рассмотрены материалы нескольких исследований, выполненных в организации, с использованием крыс, как одной из наиболее распространенных тест-систем в доклинических исследованиях, и включавших применение ИФА-наборов для определения в крови стероидных гормонов (тестостерон, эстрадиол), гормонов стресса (кортизол, кортикостерон) и кардиомаркеров (миоглобин, тропонин I). **Результаты.** Показаны примеры использования наборов реагентов без каких-либо изменений (кортизол), после различных вариантов оптимизации (кортикостерон, тестостерон, эстрадиол). На примере кардиомаркера миоглобина представлен алгоритм выбора типа биоматериала, позволяющий расширить исходную область применения набора реагентов и унифицировать отбор биоматериала в экспериментальном исследовании, а тропонин I оказался примером непригодности набора для анализа биоматериала крыс. **Заключение.** На основании экспериментального опыта сформулированы алгоритм и схема принятия решений по апробации и адаптации ИФА-наборов реагентов, специфичных для человека, при анализе биоматериала лабораторных животных.

Ключевые слова: иммуноферментный анализ, адаптация наборов реагентов, видоспецифичность, плазма и/или сыворотка крови крыс, кортизол, кортикостерон, тестостерон, эстрадиол, тропонин I, миоглобин

Для цитирования: Фаустова Н.М., Косман В.М., Карлина М.В. и др. Применение специфичных для человека ИФА-наборов при анализе биоматериала лабораторных животных. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):592-608. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-592-608>; <https://elibrary.ru/XTPJUQ>

Application of human-specific ELISA kits for the analysis of laboratory animal biomaterial

Natalia M. Faustova, Vera M. Kosman, Marina V. Karlina,
Marina N. Makarova, Valeriy G. Makarov

Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY»
Joint Stock Company, Leningrad Region, Russia

Corresponding author:

Natalia M. Faustova,
RMC «HOME OF PHARMACY» JSC,
3 Zavodskaya str., bldg. 245, rm. 4.34,
Kuzmolovsky Settlement, Leningrad Region,
Russia, 188663.
E-mail: faustova.nm@doclinika.ru

Abstract

Background. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is widely used in the study of pharmacological safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics of both original and reproduced (biosimilar) drugs; it is the method of choice for the evaluation of various biomarkers in clinical and preclinical studies. A feature limiting the use of this method is its species specificity. **Objective.** The article discusses the use and adaptation of ELISA sets specific for humans for the analysis of biomaterial from laboratory animals. **Design and methods.** The materials of several studies performed in the organization using rats as one of the most common test systems in preclinical studies, and including the use of ELISA kits for the determination of steroid hormones in the blood (testosterone, estradiol), stress hormones (cortisol, corticosterone) and cardiac biomarkers (myoglobin, troponin). **Results.** Examples of using reagent kits without any changes are shown (cortisol), after various optimization options (corticosterone, testosterone, estradiol). On the myoglobin cardiomarker example an algorithm for biomaterial type choosing is presented, which allows expanding the initial field of reagent kit use and unifying the biomaterial selection in an experimental study, and troponin I turned out to be an example of the unsuitability of the kit for analyzing rat biomaterial. **Conclusion.** Based on experimental experience, an algorithm and decision-making scheme for approbation and adaptation of ELISA reagent kits specific for humans in the analysis of laboratory animal biomaterial are formulated.

Keywords: enzyme-linked immunosorbent assay, reagent kit adaptation, species specificity, rat plasma and/or serum, cortisol, corticosterone, testosterone, estradiol, troponin I, myoglobin

For citation: Faustova NM, Kosman VM, Karlina MV, et al. Application of human-specific ELISA kits for the analysis of laboratory animal biomaterial. *Translational Medicine*. 2025;12(6):592-608. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-592-608>; <https://elibrary.ru/XTPJUQ>

Введение

Имуноферментный анализ (ИФА) — лабораторное исследование, основанное на высокой избирательности и специфичности иммунологических реакций «антиген-антитело» и направленное на выявление специфических антител с помощью специальных биохимических реакций, которые помогают определить присутствие или отсутствие антител и других аналитов и их количество. Метод ИФА позволяет определить уровень гормонов, иммуноглобулинов, иммунологических комплексов

и других биологически активных веществ, а также антител к любой инфекции. Материалом для исследования могут служить различные биологические жидкости, например, кровь, спинномозговая жидкость, содержимое стекловидного тела, околоплодные воды и т. д. ИФА широко применяют в клинических (КИ) и доклинических исследованиях (ДКИ): при изучении фармакологической безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики как оригинальных, так и воспроизведенных (биоаналогичных) лекарственных средств; он является

методом выбора для оценки различных биомаркеров при проведении ДКИ и КИ.

Особенность применения данного метода состоит в его видоспецифичности. Так, например, ИФА-наборы, специфичные для человека, применяемые в клинике для определения различных типов биомаркеров (гормоны, сигнальные молекулы и т. п.), являющихся по природе белками и гликопептидами, не подходят при исследовании биоматериала от животных, что связано со специфичностью антител, иммобилизованных в лунках планшета для детекции требуемого аналита. В этом случае необходимо использовать наборы, специфичные для целевого вида животных, или создавать методики на основе комплекта антител, специфичных к белкам и гликопептидам этого вида животных.

Среди целевых показателей, определяемых методами ИФА, могут быть аналиты, не относящиеся к белкам или гликопептидам, а представляющие собой низкомолекулярные соединения, например, некоторые гормоны (тестостерон, эстрадиол, кортикостерон и др.), желчные кислоты и др. Часть таких молекул являются эволюционно сравнительно «древними», и их строение идентично у различных видов животных. В этом случае ИФА-наборы, разработанные для человека, могут быть пригодны для анализа биоматериала от лабораторных животных. Но, вместе с тем, возможны затруднения с применением таких наборов в ДКИ в связи со значительными отличиями уровней определяемых концентраций аналита у разных биологических видов (например, стероидных гормонов, ряда медиаторов и нейротормонов и др.).

В целом, создание любого нового ИФА-набора или методики на основе специфичных антител — достаточно длительный и дорогостоящий процесс, а разработанные для анализа биоматериала человека наборы реагентов более распространены и коммерчески доступны по сравнению с видоспецифичными наборами. Поэтому при наличии на рынке готовых реагентов целесообразно оценить возможность и адекватность их применения для решения поставленной в исследовании аналитической задачи, что может потребовать как апробации, так и адаптации методики производителя.

Целью данной статьи являлось обсуждение применения и адаптации ИФА-наборов, специфичных для человека, для анализа биоматериала лабораторных животных.

Материалы и методы

В работе в качестве примеров рассмотрены материалы нескольких исследований (табл. 1), которые были выполнены в организации с использованием крыс, как одной из наиболее распространенных тест-систем в ДКИ, и включали применение ИФА-наборов для определения в крови стероидных гормонов, гормонов стресса (кортизол, кортикостерон) и кардиомаккеров (миоглобин, тропонин).

Все процедуры, проводимые с животными, и условия их содержания соответствовали актуальным регуляторным документам по охране животных, используемых в научных целях^{1, 2}, животные получали стандартный рацион, при клиническом осмотре было подтверждено отсутствие отклонений в состоянии их здоровья. Исследования были одобрены Биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (табл. 1).

Определение концентрации гормонов (тестостерона, эстрадиола, кортизола, кортикостерона), кардиомаккеров (тропонина I и миоглобина) с помощью ИФА-наборов отечественного и зарубежного производства (табл. 1) проводили согласно инструкциям производителей. Изменения, если они потребовались, рассмотрены ниже. В ходе аналитического этапа работы использовали следующее оборудование и материалы: планшетный спектрофотометр xMark™ Microplate Spectrophotometer (Bio-Rad, США), анализатор микропланшетный CLARIOstar (BMG Labtech, Германия), систему получения воды очищенной Simplicity® (Millipore, США), центрифугу лабораторную Z 216 V-2 (Hermle Labortechnik GmbH, Германия), весы лабораторные AR 2140 (Ohaus, Китай), pH-метр (Hanna HI-2211, Китай).

Для регистрации и обработки данных применяли специальное программное обеспечение использованного оборудования — Mars 4.01R2 (BMG Labtech, Германия). К полученным данным применена описательная статистика (в случае нормального распределения, критерий Шапиро-Уилка) с расчетом среднего значения (M), ошибки среднего (SEM), стандартного отклонения (SD), относительного стандартного отклонения (RSD, %). Для данных, не соответствующих закону нормального распределения, рассчитывали медиану (Me) и квартильный размах (Q1;Q3). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения Prism 9.1.1 (GraphPad Software, США).

¹ Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание. Пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцевой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой. М.: ИРБИС.

² Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. / в пер. с англ. яз. М. С. Красильщиковой, И. В. Белозерцевой. СПб. 2012. 50 с.

Таблица 1. Краткая характеристика исследований

Table 1. Brief characteristics of the studies

Показатель	№ 1БЭК ¹	Общее количество животных в эксперименте, пол, возраст	Биоматериал (антикоагулянт; моделируемая патология)	Набор реагентов (каталожный номер, производитель)
Кортикостерон	1.60/20	Крысы линии Wistar, самцы, 40 животных в возрасте 8 недель	Плазма крови крыс (гепарин натрия; стресс)	Corticosterone: Human, Rat, Mouse (№ 1RE52211, IBL Intern, Германия)
Кортизол, кортикостерон	1.7/22	Крысы линии Wistar, самцы, 80 животных в возрасте 6–8 недель	Сыворотка крови крыс (стресс)	Кортизол-ИФА-Бест (№ 1X3964, АО «Вектор-Бест», Россия) Corticosterone ELISA (№ 1EIA-4164, DRG Instruments GmbH, Германия)
Тестостерон	1.39/22	Крысы линии Wistar, самцы, 128 животных в возрасте 8–12 недель	Сыворотка крови крыс (эректильная дисфункция)	Тестостерон-ИФА-Бест (№ 1X3972, АО «Вектор-Бест», Россия)
Тестостерон, эстрадиол	1.23/24	Крысы линии Wistar, 48 самцов и 48 самок в возрасте 10–12 недель	Сыворотка крови крыс (влияние препарата на фертильность)	Тестостерон-ИФА-Бест (№ 1X3972, АО «Вектор-Бест», Россия) Estradiol Elisa (№ 1EIA-2693, DRG Instruments GmbH, Германия)
Тропонин I	136С; 1.1/15	Аутбредные крысы, самцы, 108 животных в возрасте 14–18 недель	Сыворотка и плазма крови крыс (гепарин, ЭДТА-Na ₂ , цитрат натрия; инфаркт миокарда)	Тропонин I-ИФА-Бест (№ 1A9106, АО «Вектор-Бест», Россия)
Миоглобин	142С; 1.1/15		Сыворотка и плазма крови крыс (гепарин натрия; инфаркт миокарда)	Миоглобин-ИФА-Бест (№ 1A9108, АО «Вектор-Бест», Россия)

Примечание: выполнение исследований одобрено на заседаниях Биоэтической комиссии (БЭК) организации с присвоением соответствующего шифра.

Note: the execution of the studies was approved at the meetings of the organization's Bioethics Committee (BEC), and a corresponding approval code was assigned.

Результаты и обсуждение

В статье рассмотрены несколько примеров из нашей практики, иллюстрирующих применение ИФА в ходе ДКИ, возникающие при этом проблемы и возможные пути решения.

Определение гормонов — маркеров стресса

Одним из актуальных направлений ДКИ является создание экспериментальной модели, позволяющей оценивать фармакологическое действие потенциальных лекарственных препаратов (ЛП) в отношении

синдрома профессионального выгорания (СПВ) и хронического стресса, приводящего к депрессии.

В качестве возможных диагностических маркеров СПВ исследуют показатели гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы, антиоксидантной системы, иммунной системы, показатели метаболических нарушений. В частности, в экспериментах на крысах было показано, что хронический непредсказуемый умеренный стресс (Chronic unpredictable mild stress, CUMS) приводит к повышению уровня кортикостерона [1–3], а у пациентов с клиническим диагнозом СПВ

уровень кортизола снижен по сравнению с уровнем этого гормона у здоровых добровольцев [4]. Поэтому в рамках соответствующих исследований актуальна оценка данных показателей у лабораторных животных. Отбор биоматериала для анализа этих гормонов важно проводить в утренние часы — в связи с наличием циркадных ритмов их секреции [5–7], в то же время необходимо учитывать, что для грызунов и человека время биологической ночи не совпадает.

Коммерчески доступны наборы реагентов для ИФА-определения кортикостерона, предназначенные для анализа биоматериала человека, крыс и мышей (Corticosterone (Human, Rat, Mouse), IBL Intern, Германия), или без указания видоспецифичности (Corticosterone ELISA, DRG Instruments GmbH, Германия), что позволило предполагать их применимость для разных биологических видов. В инструкциях к наборам производители приводят вид биоматериала (сыворотка, гепаринизированная или цитратная плазма), область линейности набора (5–240 нмоль/л), примерные нормы для здоровых мужчин и женщин (в нмоль/л и нг/мл), а также указание на необходимость разбавить пробы в случае, если определяемые значения оказываются выше верхнего предела количественного определения (ВПКО). Экспериментальная проверка работоспособности наборов, согласно критериям инструкции

производителя (типичная калибровочная зависимость, получаемая на основе анализа стандартов, и результаты анализа контрольных образцов с известным количеством аналита, входящих в состав набора реагентов), позволила подтвердить возможность их дальнейшего использования в условиях конкретной лаборатории. Подбор оптимального разведения оказался основной задачей адаптации при использовании указанных наборов, поскольку уровни кортикостерона, определяемые в биоматериале (гепаринизированной плазме, сыворотке крови) крыс (от 700 до 2000 нмоль/л) (табл. 2), оказались значительно выше, чем у человека (12–14 нмоль/л). Перед началом анализа пробы разводили 0,01М фосфатно-солевым буферным раствором (рН=7,4±0,2) в 80–150 раз — в рамках исследования БЭК 1.60/20 и в 100 раз — в рамках исследования БЭК 1.7/20. В случае определения кортизола набор реагентов российского производства (Кортизол-ИФА-Бест, АО «Вектор-Бест», Россия, аналитическая область 12,5–1200 нмоль/л), рекомендованный для анализа сыворотки крови человека, оказался применим для анализа сыворотки крови животных без дополнительной адаптации и подбора разведений.

Результаты, полученные в рамках эксперимента БЭК 1.60/20 (табл. 2), позволили подтвердить применимость выбранного набора реагентов для анализа

Таблица 2. Концентрация гормонов — маркеров стресса в биоматериале интактных и стрессированных крыс, нмоль/л

Table 2. Concentration of stress marker hormones in the biomaterial of intact and stressed rats, nmol/L

Группы	Концентрация гормона стресса, нмоль/л	
	1-й день	21-й день
Кортикостерон (гепаринизированная плазма, БЭК 1.60/20, Me(Q1;Q3), n=10) ¹		
Интактные (без стресса)	785 (464;1406)	841 (513;1356)
Стрессированные	728 (500;1043)	908 (528;1051)
Кортикостерон (сыворотка, БЭК 1.7/22, M±SEM, n=12)		
Интактные (без стресса)	593±70,6	542±79,3
Стрессированные	784±47,4	1566±242 ^{1, 2}
Кортизол (сыворотка, БЭК 1.7/22, M±SEM, n=12)		
Интактные (без стресса)	29,6±3,3	25,6±1,3
Стрессированные	32,2±2,8	53,1±8,7 ^{1, 2}

Примечания: ¹ статистически значимые отличия от интактной группы (критерий Тьюки, p<0,05);

² статистически значимые отличия от исходных значений (1-й день) (критерий Тьюки, p<0,05).

Notes: ¹ statistically significant differences from the intact group (Tukey’s test, p<0.05);

² statistically significant differences from baseline values (day 1) (Tukey’s test, p<0.05).

биоматериала крыс и оценить уровень кортикостерона у этого вида животных. В эксперименте получены данные, отличающиеся значительным разбросом, что, вероятно, связано с индивидуальной вариабельностью животных, а также не выявлено значимых отличий для животных, подвергшихся стрессорным воздействиям (CUMS формировали трехкратным в течение 21 дня воздействием семи стрессорных факторов: переполнение клетки содержания (весь эксперимент), депривация сна, мокрый подстил, водная и пищевая депривация в течение 24 ч., наклон стандартной клетки содержания на 45° в течение 22 ч., фиксация животного в рестрейнере на 2 ч.) по сравнению с интактной группой. В рамках другого эксперимента (БЭК 1,7/22) (табл. 2) на модели CUMS у крыс (аналогичные стрессорные воздействия после предварительного приучения животных к манипуляциям по нахождению в рестейнере, отбору крови и др.) фиксировали изменения уровня кортикостерона и кортизола (повышение примерно в 1,7–2 раза), сопровождавшие и подтверждавшие развитие стресса к 21-му дню эксперимента (период стрессовых воздействий на животных) и обратимый характер этих изменений — после отмены стрессорных воздействий к 29-му дню эксперимента уровень маркерных гормонов возвращался к исходному и не отличался у животных, подвергнутых (стрессированных) и не подвергнутых стрессу (интактных). На основании полученных данных можно также утверждать, что апробированные наборы применимы для количественного определения кортикостерона как в гепаринизированной плазме, так и сыворотке крови крыс, кортизола — в сыворотке крови крыс, то есть в тех же видах биоматериала, которые рекомендованы для анализа проб человека (пациентов). Определение гормонов — маркеров стресса является примером сравнительно простой адаптации и успешного применения наборов реагентов, рекомендованных для человека, при ИФА-анализе биоматериала иных биологических видов.

Определение стероидных гормонов

Уровень стероидных (половых) гормонов является важным маркером при изучении влияния разрабатываемых препаратов на репродуктивную систему животных, как в аспекте оценки их фармакологического действия (например, в модели эректильной дисфункции на фоне сахарного диабета, индуцированного стрептозоцином [8–12]), так и в аспекте оценки их безопасности (например, при изучении фертильности и влияния на эмбриональное развитие). Среди значимых для количественной оценки соединений этой группы можно выделить половые гормоны тестостерон и эстрадиол.

Для оценки уровня тестостерона доступен набор реагентов российского производства (Тестостерон-ИФА-Бест, АО «Вектор-Бест», Россия), рекомендованный для анализа сыворотки человека. Согласно данным производителя набора реагентов, уровень тестостерона у здоровых мужчин составляет 4,5–34,5 нмоль/л, у здоровых женщин — до 3,5 нмоль/л; биоматериал необходимо собирать утром (предпочтительнее в интервале 9–11 ч.). После подтверждения работоспособности набора реагентов в условиях лаборатории в ходе пилотных экспериментов с биоматериалом крыс выявлено, что многие измеряемые значения находились вне аналитической области методики (0,5–60 нмоль/л) или вблизи нижнего предела количественного определения (НПКО). Поэтому были рассмотрены возможности его снижения по сравнению с рекомендованным производителем. Для решения этой проблемы введен дополнительный концентрационный уровень при построении калибровочной зависимости (0,25 нмоль/л, что в 2 раза ниже минимального уровня, рекомендованного производителем, — 0,5 нмоль/л), и увеличен объем биоматериала, вносимого в лунку при выполнении анализа (40 мкл вместо рекомендованных 20 мкл). Суммарно эти изменения позволили расширить аналитическую область методики, снизить НПКО до 0,13 нмоль/л и адаптировать ее для решения конкретной задачи.

В связи с внесенными изменениями была выполнена частичная валидация методики, включавшая проверку корректности результатов для низких уровней концентраций (0,5; 1,0 и 3,0 нмоль/мл) при увеличении объема биоматериала в два раза и выполнении анализа в условиях, предусмотренных производителем (табл. 3). Увеличение объема биоматериала в два раза по сравнению с указанным в инструкции производителя не искажало получаемых результатов (при условии содержания тестостерона в исходных образцах менее 3,0 нмоль/л), что подтвердило возможность применения рассматриваемого приема адаптации набора реагентов.

Оценка уровня тестостерона использована, как один из критериев для подтверждения формирования патологии эректильной дисфункции на фоне стрептозоцин-индуцированного диабета (БЭК 1.39/22) (рис. 1).

В другом исследовании (БЭК 1.23/24) у интактных животных оценивали уровень тестостерона у самцов и эстрадиола — у самок крыс. Для определения эстрадиола выбран набор реагентов Estradiol Elisa (DRG Instruments GmbH, Германия, рекомендован для анализа сыворотки, плазмы крови с гепарином, ЭДТА или цитратом), при его апробации установлено, что, как и в случае с тестостероном, определяемые значения у некоторых крыс находились ниже НПКО, предусмотренного производителем.

Рассмотренные ранее приемы (введение дополнительного калибровочного уровня и увеличение объема биоматериала) оказались неприемлемы для данного набора реагентов. В этом случае был применен иной подход, основанный на внесении одинаковой добавки аналита во все анализируемые пробы и часто используемый в инструментальном анализе (метод стандартной добавки [13–15]). Это позволило повысить суммарный определяемый уровень и привести его к соответствию с аналитическим диапазоном методики (12,5–2000 пг/мл). Анализировали «холостые» пробы, содержащие только добавку аналита известной концентрации (точность определения внесенного количества составила от 89,8 до 110,2 %, находилась в пределах 80–120 % и соответствовала регуляторным

критериям приемлемости), и экспериментальные пробы сыворотки крыс после внесения в них такой же добавки, затем по разности рассчитывали исходное содержание аналита в каждой пробе. Такой прием позволил успешно применить набор реагентов для определения эстрадиола в сыворотке крови крыс. Уровень стероидных гормонов интактных животных в этом исследовании составил для тестостерона $6,01 \pm 5,06$ нмоль/л (самцы, $n=51$, согласуется с данными исследования БЭК 1.39/22), эстрадиола — $16,46 \pm 11,82$ пг/мл (самки, $n=16$). Отметим, что для уровня тестостерона у лабораторных животных также характерны циркадные ритмы [16, 17], которые необходимо принимать во внимание, планируя манипуляции по отбору биоматериала в ДКИ, предусматривающих определение этого показателя.

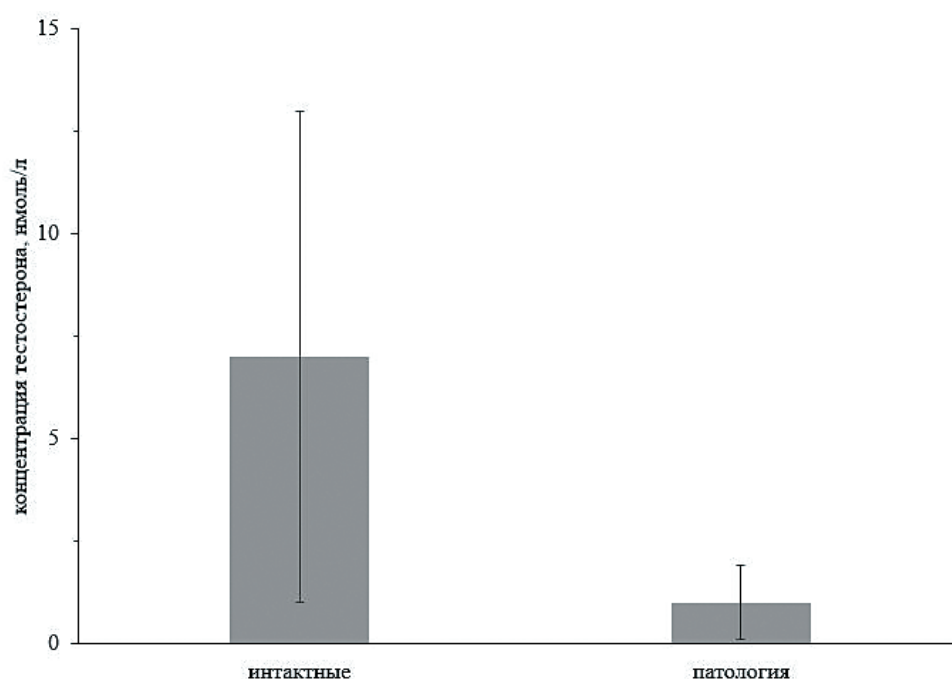


Рис. 1. Уровень тестостерона у крыс как показатель формирования диабетической эректильной дисфункции (интактные $n=12$, патология $n=52$)

Примечания: эректильную дисфункцию на фоне сахарного диабета, вызванного однократным внутривенным введением стрептозоцина в дозе 65 мг/кг, моделировали у 145 самцов крыс линии Wistar. Гибель животных после введения индуктора в период формирования экспериментальной патологии составила 44,8 % (65 крыс). Из выживших животных (80 самцов) во второй этап исследования были включены 52 самца (65 %), у которых была подтверждена патология согласно заявленным в исследовании критериям.

Figure 1. Testosterone levels in rats as an indicator of the development of diabetic erectile dysfunction (intact $n=12$, pathology $n=52$)

Notes: erectile dysfunction against the background of diabetes mellitus, induced by a single intraperitoneal administration of streptozotocin at a dose of 65 mg/kg, was modeled in 145 male Wistar rats. Animal mortality following administration of the inducer during the formation of the experimental pathology was 44.8 % (65 rats). From the surviving animals (80 males), 52 males (65 %) were included in the second stage of the study, in whom the pathology was confirmed according to the criteria specified in the research.

Таблица 3. Оценка влияния изменения объема пробы на точность методики определения концентрации тестостерона, нмоль/л**Table 3.** Assessment of the effect of sample volume change on the accuracy of the testosterone concentration determination method, nmol/L

Уровень концентрации тестостерона, нмоль/мл	Концентрация тестостерона, полученная согласно методике производителя (M±SD, нмоль/л)	Точность, %	Концентрация тестостерона, полученная при увеличении объема биоматериала (M±SD, нмоль/л)	Точность, % ¹
0,5	0,50±0,08	100,4	1,06±0,09	95,1
1,0	1,17±0,35	116,7	2,03±0,17	98,9
3,0	3,00±0,01	100,0	6,79±0,60	88,7

Примечание: ¹ для расчета точности использовано значение номинальной концентрации с учетом увеличения объема биоматериала.

Note: ¹ the nominal concentration value, adjusted for the increase in biomaterial volume, was used to calculate the accuracy.

Определение кардиомаккеров тропонина I и миоглобина

Кардиомаккеры представляют собой специфические белки, которые высвобождаются в кровь из разрушенных клеток сердца. Среди них наиболее важными являются сердечные тропонин I и тропонин T, миоглобин и белок, связывающий жирные кислоты [18, 19].

Миоглобин — железо- и кислородсвязывающий белок скелетных мышц и миокарда. Миоглобин скелетных мышц и миоглобин миокарда незначительно различаются по аминокислотной последовательности. В практической медицине этот факт используют для диагностики инфаркта миокарда по появлению специфического «сердечного» изоформа миоглобина в крови. В нормальных условиях, в отсутствие повреждения или воспаления мышечной ткани, миоглобин в кровь не попадает [19–21].

Комплекс тропонинов (I, T, C) входит в состав сократительной системы миоцитов и участвует в кальций-зависимой регуляции сокращения мышечных волокон. Тропоины содержатся в клетках в структурно-организованной форме, и лишь небольшая их часть может находиться в цитоплазме в свободном виде. Известны три изоформы тропонина I, одна из которых присутствует только в кардиомиоцитах, а две — в поперечно-полосатой мускулатуре. Кардиальная изоформа тропонина I имеет молекулярную массу около 22,5 кДа и существенно отличается по своей структуре от изоформ, локализирующихся в скелетной мускулатуре. Тропонин I является высокоспецифическим внутриклеточным миокардиальным

протеином. Выраженная, но кратковременная ишемия без повреждения кардиомиоцитов не приводит к повышению уровня тропонина, и только развитие некроза сопровождается поступлением тропонина I в периферический кровоток [23, 24].

Наборы реагентов для ИФА-анализа «Миоглобин-ИФА-Бест» и «Тропонин-I-ИФА-Бест» созданы для определения содержания миоглобина и тропонина I в биологических жидкостях человека. Специфичные ИФА-наборы российского производства для животных на указанные маркеры отсутствуют, а зарубежные аналоги являются более дорогими, их применение осложнено проблемами логистики и длительности поставки. Поэтому актуальна проверка пригодности человеческих наборов российского производства. Данных, подтверждающих возможность использовать подобные наборы для диагностики уровня миоглобина и тропонина I в крови животных, в доступной литературе не обнаружено. В связи с этим необходимо проверить их применимость для анализа биоматериала лабораторных животных — крыс, при необходимости адаптировать и валидировать.

Согласно спецификации к этим наборам, они предназначены для анализа сыворотки, вместе с тем аналогичные наборы реагентов (например, Human Myoglobin ELISA Kit, GenWay, США; Myoglobin Rat ELISA Kit, Human Cardiac Troponin I ELISA Kit, Abcam, США) допускают возможность использования как сыворотки, так и плазмы крови. Это позволяет предположить возможность использования плазмы крови (с различными антикоагулянтами) для определения концентрации миоглобина и тропонина I

с помощью выбранных наборов реагентов российского производства.

Экспериментальная проверка работоспособности выбранных наборов, согласно требованиям инструкций производителя, подтвердила адекватность их использования в условиях лаборатории (табл. 4) и позволила перейти к дальнейшей апробации для работы с биоматериалом крыс.

Для выбора типа биологического материала определяли нативное содержание миоглобина и тропонина I в сыворотке крови крыс, а также анализировали плазму крови крыс, полученную с применением различных антикоагулянтов (гепарин, ЭДТА и цитрат натрия). Критериями выбора являлись близость показателей к значениям концентрации миоглобина и тропонина I в сыворотке крови и низкое значение относительного

стандартного отклонения, полученное при усреднении результатов. Концентрация миоглобина, обнаруженная в плазме крови с использованием гепарина в качестве антикоагулянта (512±9 нг/мл), наиболее близка к значениям, обнаруженным в сыворотке крови крыс (521±22 нг/мл), в то время как применение в качестве антикоагулянтов ЭДТА и цитрата натрия приводило к занижению определяемой концентрации миоглобина более чем в 2 раза (256±1 и 126±0 нг/мл соответственно). Эти результаты позволили обосновать выбор типа биоматериала (плазмы крови с добавлением в качестве антикоагулянта гепарина) для дальнейшей работы по анализу миоглобина.

С помощью апробированного набора реагентов не удалось обнаружить фоновое содержание тропонина I как в сыворотке, так и в гепаринизированной плазме

Таблица 4. Соответствие экспериментальных данных техническим характеристикам наборов для определения миоглобина и тропонина I

Table 4. Conformity of experimental data with the technical characteristics of the kits for the determination of myoglobin and troponin I

Наименование показателя	Характеристика и нормы	Результаты эксперимента
Миоглобин		
Соотношение оптических плотностей калибровочных образцов	$D_{ст 0} < D_{ст 50} < D_{ст 100} < D_{ст 250} < D_{ст 500} < D_{ст 1000}$	0,054 < 0,33 < 0,722 < 1,595 < 2,03 < 2,3
D калибровочного образца 0 нг/мл	Не более 0,1	0,054
D калибровочного образца 1000 нг/мл	Не менее 1,0	2,3
Концентрация миоглобина в контрольном образце, нг/мл	102–156	128±2
RSD, %	Не более 8	1,9
Тропонин I		
Соотношение оптических плотностей калибровочных образцов	$D_{ст 0} < D_{ст 0,1} < D_{ст 0,3} < D_{ст 1,0} < D_{ст 3,0} < D_{ст 6,0}$	0,020 < 0,029 < 0,78 < 0,203 < 0,604 < 1,364
D калибровочного образца 0 нг/мл	Не более 0,1	0,020
D калибровочного образца 6,0 нг/мл	Не менее 1,0	1,364
Концентрация тропонина в контрольном образце (контрольной сыворотке), нг/мл	0,27–0,46	0,39±0,01
RSD, %	Не более 8	2,4–2,6

Примечание: $^1 D_{ст X}$ — оптическая плотность (опт. ед.) калибровочных образцов с указанием их концентрации (0, 50, 100, 250, 500, 1000 нг/мл для миоглобина и 0, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0, 6,0 нг/мл для тропонина I).

Note: $^1 D_{std X}$ — optical density (arb. units) of calibration samples indicating their concentration (0, 50, 100, 250, 500, 1000 ng/mL for myoglobin and 0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 6.0 ng/mL for troponin I).

крови интактных крыс: аналитический сигнал во всех проанализированных образцах был меньше предела обнаружения методики. В литературе [25] содержится информация о 93%-ном сходстве в структуре сердечного тропонина I между людьми и крысами, однако пространственные структуры этого белка у человека и животных имеют отличия. По литературным данным [26], тропонин I в крови интактных крыс-самцов практически отсутствует или обнаруживается в следовых количествах (меньше 0,03 нг/мл). Через 30 мин. после формирования инфаркта миокарда начинает увеличиваться содержание тропонина I и достигает максимальной концентрации в среднем 20,5 нг/мл через 3 ч. Поэтому было принято решение проанализировать плазму крови нескольких крыс до и после формирования инфаркта миокарда (полученную в ходе исследования № 1БЭК 1.1/15), чтобы окончательно

решить вопрос о пригодности или непригодности апробируемого набора для определения концентрации данного аналита в крови животных. В образцах плазмы крови крыс, полученных через 5 и 24 ч. после формирования инфаркта миокарда, тропонин I также не был обнаружен. Таким образом, набор реагентов «Тропонин-I-ИФА-Бест», разработанный для человека, не подходит для анализа биоматериала крыс, поскольку антитела, иммобилизованные в лунках планшета, не имеют перекрестной специфичности с аналогичным белком крыс.

Методика определения миоглобина в гепаринизированной плазме крыс была валидирована в диапазоне 50–500 нг/мл согласно действующим регуляторным документам^{3, 4, 5} по показателям: специфичность, линейность, НПКО, правильность и прецизионность, с получением удовлетворительных результатов

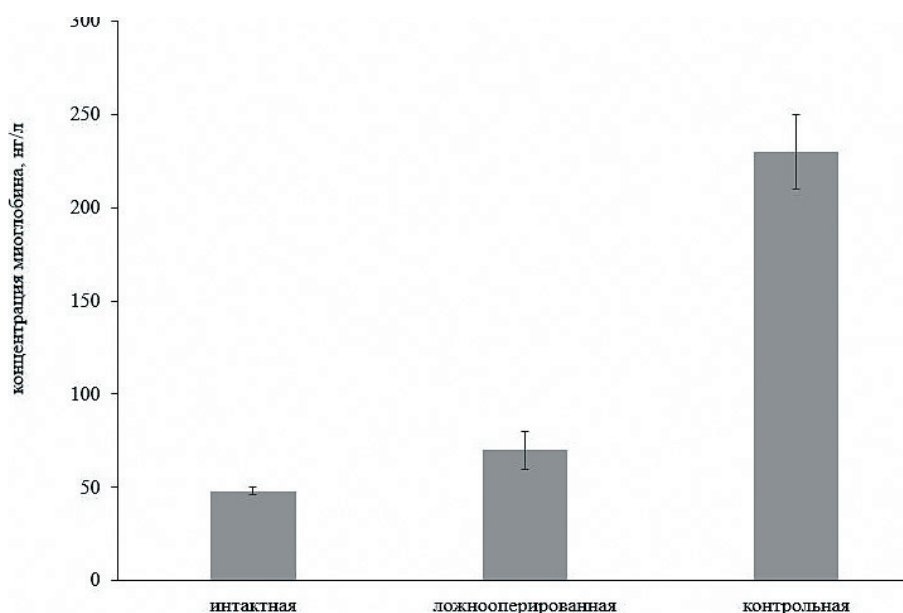


Рис. 2. Содержание миоглобина в крови крыс через 5 ч. после индукции патологии (интактная группа — без патологии; ложнооперированная группа — оперативный доступ без моделирования патологии; контрольная группа — с патологией, введение плацебо (инертный носитель), без лечения)

Figure 2. Myoglobin content in the blood of rats 5 hours after pathology induction (intact group — without pathology; sham-operated group — surgical access without pathology modeling; control group — with pathology, placebo administration (inert carrier), no treatment)

³ Guidance for Industry: Bioanalytical method for validation. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for veterinary medicine, 2018. 41 p.

⁴ Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP192217/2009, London, Committee for medicinal products for human use (CHMP), 2011. 22 p.

⁵ Решение Совета ЕЭК № 185 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (Приложение № 16 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов»).

по всем проверенным критериям. Отдельно необходимо отметить результаты оценки стабильности аналита при хранении — концентрация миоглобина в плазме крови крыс с гепарином стабильна в течение 2 суток при хранении при $-20\pm 2^\circ\text{C}$, не стабильна при более длительном хранении даже при более низкой температуре (в жидком азоте). Сыворотку крови человека, согласно рекомендациям производителя, допустимо хранить при температуре $-20\pm 5^\circ\text{C}$ не более 60 дней. Предположительно, существенное сокращение сроков хранения образцов плазмы крови связано с влиянием гепарина натрия.

Апробация определения концентрации миоглобина была выполнена на модели острого экспериментального инфаркта миокарда у крыс (рис. 2). Статистический анализ данных с применением однофакторного анализа (ANOVA) выявил межгрупповые статистически значимые различия показателя миоглобина через 5 ч. после индукции патологии (критерий Тьюки, $p < 0,05$); уровень миоглобина в контрольной группе животных статистически значимо превышал таковой у интактной и ложнооперированной групп в среднем в 4,5 раза.

Увеличение данного показателя в группах с формированием патологии соответствовало динамике других кардиомаркеров (увеличение активности АСТ, ЛДГ, креатинфосфокиназы). Полученные результаты подтверждают пригодность набора реагентов «Миоглобин-ИФА-Бест» для анализа биоматериала крыс.

В заключительной таблице (табл. 5) представлены сводные данные о применимости ряда ИФА-наборов, специфичных для человека, для анализа биоматериала лабораторных животных в целях определения гормонов, кардиомаркеров и других показателей, полученные нами за последние 15 лет. Необходимо отметить, что наиболее частой проблемой при применении указанных в таблице наборов для анализа биоматериала животных является выход концентрации анализируемых показателей за пределы аналитического диапазона методики. В этом случае в процессе адаптации набора для биоматериала животных необходимо подобрать оптимальный коэффициент разведения пробы при концентрации анализируемого вещества выше ВПКО или, в случае более низких концентраций — рассмотреть возможности снижения НПКО.

Таблица 5. Сводные данные о применимости ИФА-наборов, специфичных для человека, для анализа биоматериала лабораторных животных

Table 5. Summary data on the applicability of human-specific ELISA kits for the analysis of laboratory animal biomaterial

Показатель	Набор	Аналитический диапазон	Виды животных для апробации (тип биоматериала)	Применимость для анализа биоматериала животных
Гормоны — маркеры стресса				
Кортикостерон	1. Corticosterone (Human, Rat, Mouse) (№ IRE52211, IBL Intern, Германия); 2. Corticosterone ELISA (№ 1EIA-4164, DRG Instruments GmbH, Германия)	5–240 нмоль/л	крысы, мыши, кролики, обезьяны (сыворотка крови)	Применим для всех исследованных видов животных
Кортизол	Кортизол-ИФА-Бест (№ 1X3964, АО «Вектор-Бест», Россия)	12,5–1200 нмоль/л	крысы, кролики, обезьяны (сыворотка крови; моча)	Применим для всех исследованных видов животных
Стероидные гормоны				
Тестостерон	Тестостерон-ИФА-Бест (№ 1X3972, АО «Вектор-Бест», Россия)	1–60 нмоль/л	крысы, мыши, кролики, карликовые свиньи, морские свинки, хорьки (сыворотка крови)	Применим для всех исследованных видов животных
Прогестерон	Прогестерон-ИФА-БЕСТ (№ 1X-3978, АО «Вектор-Бест», Россия)	1–100 нмоль/л		
Эстрадиол	Estradiol Elisa (№ 1EIA-2693, DRG Instruments GmbH, Германия)	0,09–7,34 нмоль/л (25–2000 пг/мл)		
5 α -дигидро-тестостерон	DHT-optimized ELISA (№ 1EIA-5761, DRG Instruments GmbH, Германия)	25–1500 пг/мл	крысы, морские свинки, хорьки (сыворотка крови)	

Показатель	Набор	Аналитический диапазон	Виды животных для апробации (тип биоматериала)	Применимость для анализа биоматериала животных
Стероидные гормоны				
Дигидроэпиандростерон	Dehydroepiandrosterone (DHEA) ELISA kit (№ 1CAN-DH-490, Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада)	0,2–40 нг/мл	крысы (сыворотка крови)	Применим для исследованного вида животных
Кардиомаркеры				
Тропонин I	Тропонин I-ИФА-БЕСТ (№ 1A-9106, АО «Вектор-Бест», Россия)	0,1–6,0 нг/мл	крысы (сыворотка/ плазма крови)	Нет перекрестной специфичности, не применим для исследованного вида животных
Миоглобин	Миоглобин-ИФА-БЕСТ (№ 1A-9108, АО «Вектор-Бест», Россия)	50–500 нг/мл	крысы (сыворотка/ плазма крови)	Применим для исследованного вида животных
Гормоны щитовидной железы				
Тиреотропный гормон (ТТГ)	ТТГ-Люмо-Бест (№ 1X-3912, АО «Вектор-Бест», Россия)	0,05–100 мМЕ/л	карликовые свиньи (сыворотка крови)	Не рекомендован к применению для этого вида животных: у большинства животных уровень ТТГ ниже предела обнаружения
Трийодтиронин (Т3)	Т3 общий-ИФА-БЕСТ (№ 1X-3954, АО «Вектор-Бест», Россия)	0,5–9 нмоль/л	крысы, карликовые свиньи (сыворотка крови)	Применим для исследованных видов животных
Тироксин (Т4)	Т4 общий-ИФА-БЕСТ (№ 1X3956, АО «Вектор-Бест», Россия)	10–400 нмоль/л	крысы, карликовые свиньи (сыворотка крови)	Применим для исследованных видов животных
Различные показатели				
Эритропоэтин	Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ (№ 1A-8776, АО «Вектор-Бест», Россия)	16–1600 пг/мл	крысы, мыши, кролики, карликовые свиньи, морские свинки, хорьки, обезьяны (яванские макаки, игрунки) (сыворотка/ плазма крови)	Применим для анализа крови хорьков. Есть частичная перекрестная специфичность для биоматериала яванских макак
Простагландины E2, F2a, PGI2	1. Prostaglandin E2 Elisa Kit-Monoclonal (№ 1514010, Cayman Chemical, США); 2. Elisa Kit for Prostaglandin E2 (PGE2) (№ 1CEA538Ge, Cloud-Clone Corp., Китай)	7,8–1000 пг/мл 0,91–666,67 пг/мл	крысы, кролики (гомогенаты желудков); мыши (плазма крови)	Применимы для исследованных видов животных
	Prostaglandin F2α Elisa Kit-Monoclonal (№ 1516011, Cayman Chemical, США)	3,9–500 пг/мл	крысы (гомогенаты желудков)	
	ELISA Kit for Prostacyclin (PGI2) (№ 1CEA727Ge, Cloud Clone Corp., Китай)	24,69–2000 пг/мл	крысы, (гомогенаты желудков)	
Общие желчные кислоты	Total Bile Acids (TBA) Assay kit (colorimetric) (№ 1MAK382, Sigma-Aldrich, США)	12–120 пмоль/ лунке (0,24 мМ-2,4 мМ)	крысы, мыши, кролики, карликовые свиньи, морские свинки, хорьки (сыворотка крови / желчь)	Применим для всех исследованных видов животных
Хондроитина сульфат	ELISA Kit for Chondroitin Sulfate (№ 1CEA723Ge, Cloud Clone Corp., Китай)	0,02–10 нг/мл	крысы, кролики (сыворотка крови, гомогенаты хрящевой ткани)	Применим для исследованных видов животных

Алгоритм апробации и адаптации

Обобщая накопленный нами опыт, можно сформулировать следующий алгоритм и схему принятия решений по апробации и адаптации ИФА-наборов реагентов, специфичных для человека, при анализе биоматериала лабораторных животных (рис. 3).

Проверка работоспособности набора в условиях конкретной лаборатории. Критерии работоспособности обычно приведены в инструкции производителя и предполагают:

- построение калибровочной зависимости, вид которой должен соответствовать типовой зависимости, представленной в инструкции;
- оценку соответствующего ей коэффициента корреляции (r), значение которого обычно должно быть не менее 0,98;
- соответствие оптических плотностей бланк-пробы (не содержащей аналита) и калибровочного стандарта уровня ВПКО установленным значениям;
- соответствие результата анализа контрольных образцов одного или двух уровней (норма и патология) установленному диапазону концентраций.

2. Оценка применимости набора к анализу биоматериала животных. Анализ с помощью данного набора реагентов биоматериала интактных животных. Целесообразно предусмотреть выборку не менее 10 особей одного или каждого пола (в зависимости от задачи исследования или при наличии предпосылок половых различий), а также несколько видов биоматериала (сыворотка, плазма крови с различными антикоагулянтами). Рекомендуется при принятии решения о применимости ИФА-набора для анализа биоматериала животных учитывать сопоставимость с литературными данными по уровню анализируемого показателя (при наличии такой возможности). Выбор вида биоматериала и возможность его изменения важны для практического применения, поскольку позволяют унифицировать отбор биоматериала для определения большого числа различных показателей, обычно предусмотренных в комплексном исследовании, и привести его в соответствие с объемами, которые можно отобрать у одного животного (необходимо принимать во внимание размеры и объем циркулирующей



Рис. 3. Алгоритм и схема принятия решений по апробации и адаптации ИФА-наборов реагентов, специфичных для человека, при анализе биоматериала лабораторных животных

Figure 3. Algorithm and decision-making scheme for the testing and adaptation of ELISA kits of reagents specific to humans in the analysis of biomaterial of laboratory animals

крови (ОЦК) планируемого вида лабораторных животных [27, 28], которые обычно значительно меньше, чем у человека).

3. Адаптация набора к анализу биоматериала животных. Данная стадия может не потребоваться или оказаться необходимой в связи с разными уровнями определяемых показателей у человека и животных. В случае более высоких определяемых уровней необходимо подобрать оптимальное разведение, в случае более низких — рассмотреть возможности снижения НПКО. Важно также принимать во внимание вариабельность параметра и ожидаемые его изменения в ДКИ (например, при моделировании патологии).

4. Валидация (частичная валидация, ревалидация) методики. Очевидно, что рассматриваемые методики относятся к биоаналитическим, а смена матрицы (биологического вида) обуславливает необходимость валидации⁶. Процедура является достаточно ресурсозатратной и трудоемкой, поэтому целесообразность полной валидации (как это необходимо для методик, используемых при оценке биоэквивалентности) для методик, применяемых в ДКИ, дискуссионна. Необходимо исходить из принципа разумности и достаточности: в англоязычной литературе в отношении аналитических методик определения биомаркеров в биологических матрицах можно встретить термины *context of use* — контекст использования и *fit-for-purpose* — соответствие назначению [29], подразумевающие необходимость провести тот объем валидационных испытаний, подтверждающий адекватность методики, который соответствует ее дальнейшему применению. Подробное рассмотрение этих вопросов (см. [30]) выходит за рамки данной работы, но минимальный набор испытаний (ревалидации), с нашей точки зрения, должен включать проверку аналитической области, минимально необходимого разведения и линейности разведения пробы, правильности, прецизионности (как минимум в рамках одного аналитического цикла), а также оценку стабильности аналита/показателя (объем и условия испытаний целесообразно выбирать в зависимости от особенностей аналита, дизайна предполагаемого биологического эксперимента и других факторов).

Заключение

Рассмотрены потенциальные возможности применения и варианты адаптации ИФА-наборов реагентов, специфичных для человека, при анализе биоматериала лабораторных животных (на примере крыс). Показаны примеры использования таких наборов без каких-либо

изменений (на примере кортизола), после оптимизации разведения в случае более высоких определяемых уровней аналита (кортикостерон) или снижения НПКО за счет увеличения объема пробы и введения дополнительного калибровочного уровня (тестостерон), или при применении метода добавки (эстрадиол) в случае более низких уровней, чем рекомендовано производителем набора реагентов. На примере кардиомакера миоглобина рассмотрен алгоритм выбора типа биоматериала, позволяющий расширить исходную область применения набора реагентов и унифицировать отбор биоматериала в экспериментальном исследовании, а тропонин I оказался примером непригодности набора для анализа биоматериала крыс.

На основании экспериментального опыта, включающего показатели, относящиеся к маркерам стресса, стероидным гормонам, кардиомакерам, гормонам щитовидной железы и др. применительно к различным видам лабораторных животных (крысы, мыши, кролики, обезьяны, карликовые свиньи, морские свинки, хорьки), сформулированы алгоритм и схема принятия решений по апробации и адаптации ИФА-наборов реагентов, специфичных для человека, при анализе биоматериала лабораторных животных. Применение предложенного алгоритма может способствовать расширению спектра аналитов в ДКИ, повышению качества, прогностической и трансляционной способности исследований на животных при создании лекарственных препаратов для медицинского применения у человека.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. / The study was approved by the Local Ethics Committee.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Благодарности / Acknowledgement

Авторы благодарят сотрудников отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» Барыбину Т. Н.

⁶ Решение Совета ЕЭК № 185 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (Приложение № 16 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов»).

и Романенко А. Ю. за помощь при анализе биоматериала крыс на содержание кортикостерона и эстрадиола. / The authors thank researchers of the Department of Technology, Kinetics and Analysis of Medicines Barybina T. N. and Romanenko A. Yu. for their help in analysing rat biomaterial for the concentration of corticosterone and estradiol.

Список литературы / References

1. Cox BM, Alsawah F, McNeill PC, et al. Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. *Behavioural Brain Research*. 2011;220(1):106–111. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.038>
2. Pereira VH, Marques F, Lages V, et al. Glucose intolerance after chronic stress is related with downregulated PPAR- γ in adipose tissue. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0433-2>
3. López AL, Villanueva ME, Padilla MB, et al. Chronic unpredictable mild stress progressively disturbs glucose metabolism and appetite hormones in rats. *Acta endocrinologica*. 2018;14(1):16–23. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.16>
4. Oosterholt BG, Maes JHR, Van der Linden D, et al. Burnout and cortisol: Evidence for a lower cortisol awakening response in both clinical and non-clinical burnout. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015;78(5):445–451. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.11.003>
5. Меркулов В. М., Климова Н. В., Меркулова Т. И. Внутрисуточный ритм секреции глюкокортикоидов и динамика генного ответа. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015;19(2):214–221. <https://doi.org/10.18699/VJ15.027>
6. Merkulov VM, Klimova NV, Merkulova TI. The ultradian rhythm of glucocorticoid secretion and the time course of target gene regulation. *Vavilov Journal of Genetics and selection*. 2015;19(2):214–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/VJ15.027>
7. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;349(1):91–104. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.003>
8. Lightman SL, Wiles CC, Atkinson HC et al. The significance of glucocorticoid pulsatility. *European journal of pharmacology*. 2008;583(2–3):255–262. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.073>
9. Nunes KP, de Oliveira AA, Szasz T et al. Blockade of toll-like receptor 4 attenuates erectile dysfunction in diabetic rats. *J. Sex. Med*. 2018;15(9):1235–1245. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.07.005>
10. Al-Oanzi ZH. Erectile dysfunction attenuation by naringenin in streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Food Biochem*. 2019;43(7):e12885. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12885>
11. Yang BB, Hong ZW, Zhang Z, et al. Epalrestat, an aldose reductase inhibitor, restores erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Impot. Res*. 2019;31(2):97–104. <https://doi.org/10.1038/s41443-018-0075-x>
12. Yang R, Wang J, Chen Y, et al. Effect of caffeine on erectile function via up-regulating cavernous cyclic guanosine mono-

phosphate in diabetic rats. *J. Androl*. 2008;29(5):586–591. <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.004721>

12. Luo L, Dai DZ, Cheng YS, et al. Sildenafil improves diabetic vascular activity through suppressing endothelin receptor A, iNOS and NADPH oxidase which is comparable with the endothelin receptor antagonist CPU0213 in STZ-injected rats. *J. Pharm. Pharmacol*. 2011;63(7):943–951. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01268.x>

13. Зенкевич И. Г., Климова И. О. Применение метода стандартной добавки для количественного хроматографического анализа. *Журнал аналитической химии*. 2006;61(10):1048–1054. <https://doi.org/10.1134/S1061934806100042>

Zenkevich IG, Klimova IO. Use of standard addition method in quantitative chromatographic analysis. *J. of Analyt. Chem*. 2006; 61(10):967–972. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S1061934806100042>

14. Зенкевич И. Г., Морозова Т. Е. Особенности метода стандартной добавки для количественного определения аналитов в сложных смесях, обладающих сорбционными свойствами. *Аналитика и контроль*. 2010;14(3):164–171.

Zenkevich IG, Morozova TE. Features of the method of standard addition for quantitation of analytes in complex mixtures with sorption properties. *Analytics and Control*. 2010;14(3):164–171. (In Russ.)

15. Зенкевич И. Г., Бархатова Д. Д., Бельшева М. Н. и др. Сравнительная характеристика различных вариантов количественного хроматографического анализа методом двойной стандартной добавки. *Аналитика и контроль*. 2021;25(2):146–154. <https://doi.org/10.15826/analitika.2021.25.2.010>

Zenkevich IG, Barkhatova DD, Belysheva MN, et al. Comparative characterization of different kinds of chromatographic quantification using the double standard addition method. *Analytics and Control*. 2021;25(2):146–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.15826/analitika.2021.25.2.010>

16. Матичин А. А., Фаустова Н. М., Каргопольцева Д. Р. и др. Циркадианные колебания уровня тестостерона в плазме крови половозрелых самцов крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020;2:36–42. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-04>

Matichin AA, Faustova NM, Kargopolceva DR, et al. Circadian fluctuation in plasma testosterone levels in adult male rats. *Laboratory Animals for Science*. 2020;2:36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/2618723X-2020-02-04>

17. Begemann K, Rawashdeh O, Olejniczak I, et al. Endocrine regulation of circadian rhythms. *Biol Timing Sleep*. 2025;2:10. <https://doi.org/10.1038/s44323-025-00024-6>

18. Дымова О. В. Современные биомаркеры в кардиологии. *Медицинский совет*. 2018;(16):118–123. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-118-123>

Dymova OV. Modern biomarkers in cardiology. *Meditsinskij sovet*. 2018;(16):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-118-123>

19. Vittorini S, Clerico A. Cardiovascular biomarkers: increasing, impact of laboratory medicine in cardiology practice.

- Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46(6):748–763. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.188>
20. Сапрыгин Д. Б. Кардиоспецифические тропонины: значение в диагностике, стратификации риска и прогнозе острого коронарного синдрома. 1. Диагностическое значение традиционных и современных маркеров миокардиального повреждения. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2003;2:65–70.
- Saprygin DB. Cardiospecific troponins: their significance in the diagnosis, risk stratification, and prognosis of acute coronary syndrome. 1. Diagnostic value of traditional and modern markers of myocardial damage. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2003;2:65–70. (In Russ.)
21. Vanek T, Kohli A. Biochemistry, myoglobin. StatPearls Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
22. Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *J. Exp. Biol.* 2004;207(Pt20):3441–3446. <https://doi.org/10.1242/jeb.01172>.
23. Катруха И. А. Тропониновый комплекс сердца человека. Структура и функции. *Успехи биологической химии*. 2013; 53:149–194.
- Katruha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Uspekhi Biologicheskoi Khimii*. 2013; 53:149–194. (In Russ.)
24. Морроу Д., Кэннон К. П., Джесс Р. Л. и др. Руководство национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике: Клинические характеристики и использование биохимических маркеров при острых коронарных синдромах. *Лабораторная диагностика*. 2008.1(17):16–24.
- Morrou D, Kennon KP, Dzhes RL, et al. Guidelines of the National Academy of Clinical Biochemistry for laboratory medicine practice: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Laboratory Diagnostics*. 2008.1(17):16–24. (In Russ.)
25. Kolmanová E, Bartořová L, Khazneh E, et al. Comparison of the specificity of cardiac troponin I and creatine kinase MB in isoproterenol-induced cardiotoxicity model in rats. *Acta Veterinaria Brno*. 2015;84(4):343–350. <https://doi.org/10.2754/avb201584040343>
26. Clements P, Brady S, York M, et al. Time course characterization of serum cardiac troponins, heart fatty acid-binding protein, and morphologic findings with isoproterenol-induced myocardial injury in the rat. *Toxicologic Pathology*. 2010;38:703–714. <https://doi.org/10.1177/0192623310374969>
27. Березкин В. А., Бондарева Е. Д., Добрянская С. С. и др. Технологические процессы в доклинических исследованиях. Риск-ориентированный подход. Консультант GLP-Planet 2022. Мнение фармацевтической отрасли. Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»; 2022. С. 152–173. <https://doi.org/10.57034/978-5-6048955-0-4-s7>
- Berezkin VA, Bondareva ED, Dobryanskaya SS, et al. Technological processes in preclinical studies. A risk-based approach. Consultant GLP-Planet 2022. Pharmaceutical industry opinion. Saint Petersburg: Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock Company; 2022. P. 152–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.57034/978-5-6048955-0-4-s7>
28. Болсуновская Ю. Р., Енгальчева Г. Н., Ивкин Д. Ю. и др. Дизайн фармакологического эксперимента. Внедрение принципов ARRIVE в работу исследовательских центров. Консультант GLP-Planet 2022. Мнение фармацевтической отрасли. Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»; 2022. С. 52–71. <https://doi.org/10.57034/978-5-6048955-0-4-s3>
- Bolsunovskaya YuR, Engalycheva GN, Ivkin DYU, et al. Design of a pharmacological experiment. Implementation of the ARRIVE principles in research center operations. Consultant GLP-Planet 2022. Pharmaceutical industry opinion. Saint Petersburg: Research-and-manufacturing company «HOME OF PHARMACY» Joint Stock Company, 2022. P. 52–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.57034/978-5-6048955-0-4-s3>
29. Piccoli SP. Points to consider document: scientific and regulatory considerations for the analytical validation of assays used in the qualification of biomarkers in biological matrices [Internet]. Biomarker Assay Collaborative Evidentiary Considerations Writing Group; 2019 [cited 2025 Apr 30]. Available from: <https://media.c-path.org/wp-content/uploads/20240427170639/evidconsid-whitepaper-analyticalsectionv2019.pdf>
30. Косман В. М., Карлина М. В., Фаустова Н. М. и др. Вопросы валидации биоаналитических методик количественного определения биомаркеров: обзор нормативных документов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(5):550–564
- Kosman VM, Karlina MV, Faustova NM, et al. Validating bioanalytical methods for biomarker quantitation: a regulatory document review. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(5):550–564. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-766>

Информация об авторах:

Фаустова Наталья Михайловна — кандидат химических наук, заместитель руководителя отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Кузьмоловский г. п., Россия, faustova.nm@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>;

Косман Вера Михайловна — кандидат фармацевтических наук, заместитель руководителя отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств, ведущий научный сотрудник, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Кузьмоловский г. п., Россия, kosman.vm@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>;

Карлина Марина Валерьевна — кандидат биологических наук, руководитель отдела технологии, кинетики и анализа лекарственных средств, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Кузьмоловский г. п., Россия, karlina.mv@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>;

Макарова Марина Николаевна — доктор медицинских наук, директор, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Кузьмоловский г. п., Россия, makarova.mn@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>;

Макаров Валерий Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель, АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская обл., Кузьмоловский г. п., Россия, makarov.vg@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.

Вклад авторов:

Фаустова Н. М. — сбор и анализ данных, подготовка текста публикации, схема принятия решений; Косман В. М. — систематизация результатов, формулировка алгоритма; Карлина М. В. — обсуждение результатов и текста публикации; Макаров В. Г. — критический разбор научной рукописи; Макарова М. Н. — проверка и правка научной рукописи.

Authors information:

Natalia M. Faustova, PhD, deputy of head of department of technology, kinetics and analysis of drugs, RMC «HOME OF PHARMACY»; Kuzmolovsky Settlement, Leningrad Region, Russia, faustova.nm@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>;

Vera M. Kosman, PhD, deputy of head of department of technology, kinetics and analysis of drugs, leader researcher, RMC «HOME OF PHARMACY», Kuzmolovsky Settlement, Leningrad Region, Russia, kosman.vm@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>;

Marina V. Karlina, PhD, head of department of technology, kinetics and analysis of drugs, RMC «HOME OF PHARMACY», Kuzmolovsky Settlement, Leningrad Region, Russia, karlina.mv@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>;

Marina N. Makarova, PhD, DSc, director, RMC «HOME OF PHARMACY», Kuzmolovsky Settlement, Leningrad Region, Russia, makarova.mn@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>;

Valery G. Makarov, PhD, DSc, Professor, Scientific Supervisor, RMC «HOME OF PHARMACY», Kuzmolovsky Settlement, Leningrad Region, Russia, makarov.vg@doclinika.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>.

Contribution of the authors:

Faustova N. M. — data collection and analysis, manuscript text preparing; Kosman V. M. — results systematization, algorithm formulation; Karlina M. V. — study results discussion; Makarov V. G. — critical revision of the content of the article and approval of the final version of the article for publication; Makarova M. N. — manuscript and illustrations critical revision.

Поступила в редакцию / Received: 28.05.2025

Принята к публикации / Accepted: 19.01.2026
