



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

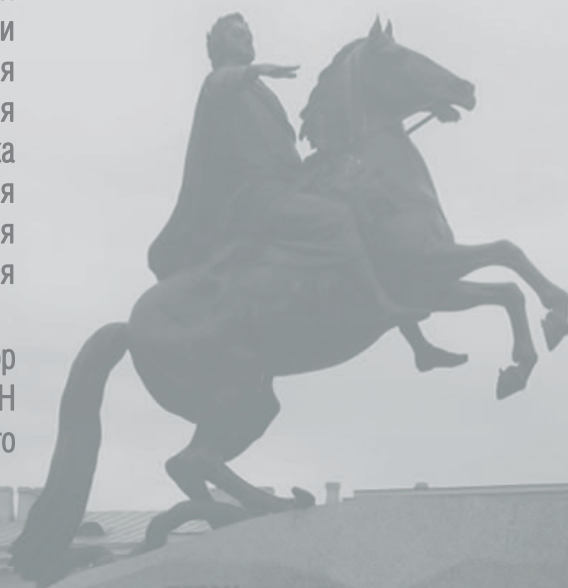
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 13 № 1 / 2026

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



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
1713



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

Трансляционная Медицина

Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 13 № 1 / 2026

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. (Новосибирск)
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)
Недошивин 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, информацион-
ных 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: bulleten@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 06.04.2026. Свободная цена

18+

**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 (Novosibirsk)
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 str., 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 April 6, 2026. Open price

©V.A. Almazov NMRC (publisher), 2026

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6 Верховская Е. В., Ванюркин А. Г., Пантелеева Ю. К., Поплавский Е. О., Цветкова Е. В., Когай С. В., Чернявский М. А.
ИМПЛАНТАЦИЯ ПРОТОТИПА САМОРАСШИРЯЮЩЕГОСЯ НИТИНОЛОВОГО СТЕНТА ДЛЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ НА СВИНЬЯХ

16 Шабалдин А. В., Замараев Р. Ю., Сеницкая А. В., Кобзев М. В., Халивопуло И. К., Шкитин Я. В., Шабалдина Е. В., Игишева Л. Н.
ВЫЯВЛЕНИЕ ЗНАЧИМЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

31 Вахрушев Ю. А., Багандов А. А., Лясникова Е. А., Костарева А. А.
МОДИФИЦИРОВАНИЕ ТАЙТИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

ТКАНЕВЫЕ, КЛЕТОЧНЫЕ, ГЕНОМНЫЕ И ПРОТЕОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

42 Шевцов М. А.
ЭПИШАПЕРОМНО-ЛИПИДНЫЙ ИНТЕРФЕЙС ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ КАК РЕГУЛЯТОР КЛЕТОЧНОЙ СТРЕСС-АДАПТАЦИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

ОБЗОРЫ

60 Казанцев А. Н., Вшивков К. Н., Нескоромный Д. Ю., Тенишев Р. Р., Алексеев О. В., Холматов В. Н.
ДОСТИЖЕНИЯ И ИННОВАЦИИ ВОЕННОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В ХОДЕ СПЕЦИАЛЬНОЙ ВОЕННОЙ ОПЕРАЦИИ (2022–2026 ГГ.)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

82 Менщикова В. Е., Каравозова А. Е., Карцева Т. В., Залавина С. В., Рябиченко Т. И., Елисеева Д. В.
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ОЖИРЕНИЯ

РАДИОЛОГИЯ

92 Усов В. Ю., Карабанов И. С., Минин С. М., Тулупов А. А., Юн-Пин Ли, Анашбаев Ж. Ж., Семин П. А., Я-Мин Шан, Никитин Н. А., Половников Е. С., Амелин М. Е., Лишманов Ю. Б.
ВЫЯВЛЕНИЕ РЕЦИДИВОВ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{99m}Tc-ТЕХНЕТРИЛОМ И ПЕРФУЗИОННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В РЕЖИМЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ СПИНОВОЙ МЕТКИ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

108 Клюкас А. А., Белова Л. В., Санников А. Л.
ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ИСХОДОВ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

РЕВМАТОЛОГИЯ

117 Гусева К. А., Гончарова Е. А., Данилова И. А., Антонова И. В.
ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ. АНАЛИЗ ДВУХ АУТОПСИЙНЫХ СЛУЧАЕВ

CONTENT

CARDIOVASCULAR DISEASES

6 Ekaterina V. Verkhovskaya,
Almaz G. Vanyurkin, Yulia K. Panteleeva,
Evgeniy O. Poplavskiy, Elena V. Tsvetkova,
Sergey V. Kogay, Mikhail A. Chernyavskiy
**IMPLANTATION OF A PROTOTYPE
SELF-EXPANDING NITINOL STENT
FOR PERIPHERAL ARTERIES IN AN
EXPERIMENTAL PIG MODEL**

16 Andrey V. Shabaldin, Roman Yu. Zamaraev,
Anna V. Sinitskaya, Maksim V. Kobzev,
Ivan K. Khalivopulo, Yan V. Shkitin,
Elena V. Shabaldina, Lyudmila N. Igisheva
**IDENTIFICATION OF SIGNIFICANT
GENETIC COMPOSITIONS IN CONGENITAL
HEART DEFECTS USING MACHINE
LEARNING METHODS**

31 Yuri A. Vakhrushev, Abdulkadir A. Bagandov,
Elena A. Lyasnikova, Anna A. Kostareva
**TITIN MODIFICATION AS A POTENTIAL
TREATMENT FOR CHRONIC HEART
FAILURE WITH PRESERVED EJECT
FRACTION**

TISSUE, CELL, GENOMIC AND PROTEOMIC
TECHNOLOGIES

42 Maxim A. Shevtsov
**EPICHAPEROME-LIPID INTERFACE OF THE
PLASMA MEMBRANE AS A REGULATOR
OF CELLULAR STRESS ADAPTATION AND
A THERAPEUTIC TARGET IN HUMAN
DISEASES**

REVIEWS

60 Anton N. Kazantsev, Konstantin N. Vshivkov,
Dmitry Yu. Neskromny, Ramil R. Tenishev,
Oleg V. Alekseev, Vadim N. Kholmatov
**ACHIEVEMENTS AND INNOVATIONS
IN MILITARY AND TRANSLATIONAL
MEDICINE DURING THE SPECIAL
MILITARY OPERATION (2022–2026)**

EXPERIMENTAL STUDIES

82 Valeria E. Menshchikova,
Anastasiya E. Karavozova, Tatiana V. Kartseva,
Svetlana V. Zalavina, Tatyana I. Ryabichenko,
Daria V. Eliseeva
**GASTROINTESTINAL
MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN
EXPERIMENTAL OBESITY MODELS**

RADIOLOGY

92 Wladimir Yu. Ussov, Ilya S. Karabanov,
Stanislav M. Minin, Andrey A. Tulupov,
Li YongPing, Zhanat Zh. Anashbaev,
Pavel A. Semin, Shan YaMing, Nikita A. Nikitin,
Evgenii S. Polovnikov, Mikhail E. Amelin,
Yuri B. Lishmanov
**DETECTION OF RELAPSES OF GLIAL
BRAIN TUMORS USING QUANTIFICATION
OF SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED
TOMOGRAPHY WITH ^{99m}Tc TECHNETRIL
AND OF PERFUSION MAGNETIC
RESONANCE IMAGING IN ARTERIAL SPIN
LABELLING MODE**

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

108 Aleksey A. Klyukas, Lyubov V. Belova,
Anatoly L. Sannikov
**FEATURES OF PREGNANCY COURSE AND
ITS OUTCOMES IN THE KOMI REPUBLIC**

RHEUMATOLOGY

117 Ksenia A. Guseva, Ekaterina A. Goncharova,
Irina A. Danilova, Irina V. Antonova
**INFECTIOUS COMPLICATIONS IN
SYSTEMIC SCLERODERMA. ANALYSIS OF
TWO AUTOPSY CASES**

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.137-089
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-6-15>

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

Имплантация прототипа саморасширяющегося нитинолового стента для периферических артерий в экспериментальной модели на свиньях

**Е. В. Верховская, А. Г. Ванюркин, Ю. К. Пантелеева,
Е. О. Поплавский, Е. В. Цветкова, С. В. Когай, М. А. Чернявский**

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

Контактная информация:
Верховская Екатерина Вадимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: verkhovskayakatya@gmail.com

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

Резюме

Введение. Эндovasкулярное лечение на сегодняшний день является основным методом лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий. Основным недостатком данного метода лечения является частое развитие рестеноза в отдаленном послеоперационном периоде, что диктует необходимость разработки более усовершенствованных устройств, направленных на сохранение целостности внутреннего слоя артерии. **Цель.** Изучить влияние нового саморасширяющегося стента из нитинола на изменение архитектуры сосудистой стенки и клеточных компонентов тканей, прилегающих к месту имплантации, путем анализа состояния сосудов у специально подготовленных лабораторных свиней. **Материалы и методы.** Двум пороссятам породы Ландрас провели установку стентов в общие подвздошные артерии с оверсайзингом от 5 до 20 %. Во время всего периода наблюдения постоянно мониторились ключевые жизненные показатели животных, а за три дня до вмешательства и далее использовалась комбинированная терапия препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов. Спустя три месяца после операции была выполнена диагностика с помощью ангиографии и ультразвукового исследования подвздошно-бедренного сегмента, после чего животные были гуманно умерщвлены путем эвтаназии. Извлеченные участки артерий с имплантированными стентами были подвергнуты тщательному макроскопическому и гистологическому анализу. **Результаты.** В течение 3 месяцев параметры жизнедеятельности оставались в пределах нормы. Ангиография и УЗИ выявили проходимость стентированного участка без значимых рестенозов. Морфологическое изучение тканей продемонстрировало целостность внутренней эластической мембраны артерий. **Вывод.** Имплантация нового отечественного саморасширяющегося нитинолового стента вызвала благоприятную реакцию стенки общей подвздошной артерии с минимальной миоинтимальной гиперплазией в послеоперационном периоде. Таким образом, разработанный нами новый отечественный саморасширяющийся нитиноловый стент успешно прошел стадию доклинических испытаний на животных.

Ключевые слова: саморасширяющийся нитиноловый стент, общая подвздошная артерия свиньи, исследование *in vivo*, подвздошно-бедренный сегмент, заболевание периферических артерий, экспериментальная модель

Для цитирования: Верховская Е. В., Ванюркин А. Г., Пантелеева Ю. К. и др. Имплантация прототипа саморасширяющегося нитинолового стента для периферических артерий в экспериментальной модели на свиньях. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):6–15. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-6-15>; <https://elibrary.ru/HGIDPH>

Implantation of a prototype self-expanding nitinol stent for peripheral arteries in an experimental pig model

Ekaterina V. Verkhovskaya, Almaz G. Vanyurkin,
Yulia K. Panteleeva, Evgeniy O. Poplavskiy, Elena V. Tsvetkova,
Sergey V. Kogay, Mikhail A. Chernyavskiy

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:

Ekaterina V. Verkhovskaya,
V. A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: verkhovskayakatya@gmail.com

Abstract

Introduction. Endovascular treatment is currently the main treatment method of patients with peripheral arterial disease. The main disadvantage of this treatment method is the frequent development of restenosis in the long-term postoperative period, which necessitates the development of more advanced devices aimed at preserving the integrity of the inner layer of the artery. **Objective.** To study the effect of a new self-expanding nitinol stent on changes in the architecture of the vascular wall and cellular components of tissues adjacent to the implantation site by analyzing the vascular condition in laboratory pigs. **Material and methods.** Two Landrace pigs had stents with 5–20 % oversizing implanted in the common iliac artery. Vital signs were monitored during the follow-up; 3 days before the procedure and thereafter, dual antiplatelet therapy was used. After 3 months, angiography and ultrasound of the iliofemoral segment were performed, then the animals were euthanized. The extracted sections of the arteries with implanted stents were subjected to a thorough macroscopic and histological analysis. **Results.** For 3 months, the vital signs remained within the normal range. Angiography and ultrasound revealed patency of the stented area without significant restenosis. Morphological examination of the tissues demonstrated the integrity of the internal elastic membrane of the arteries. **Conclusion.** The implantation of the new domestic self-expanding nitinol stent caused a favorable reaction of the common iliac artery wall with minimal myointimal hyperplasia in the postoperative period. Thus, the new domestic self-expanding nitinol stent developed by us has successfully passed the stage of preclinical animal testing.

Keywords: self-expanding nitinol stent, porcine common iliac artery, in vivo study, iliofemoral segment, peripheral arterial disease, experimental model

For citation: Verkhovskaya EV, Vanyurkin AG, Panteleeva YuK, et al. Implantation of a prototype self-expanding nitinol stent for peripheral arteries in an experimental pig model. *Translational Medicine*. 2026;13(1):6–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-6-15>; <https://elibrary.ru/HGIDPH>

Список сокращений: ЗПА — заболевания периферических артерий, ОПА — общая подвздошная артерия, УЗИ — ультразвуковое исследование.

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы возглавляют список наиболее распространенных причин утраты трудоспособности и смертельных исходов среди населения мира. Приблизительно одна пятая часть всех зарегистрированных сердечно-сосудистых патологий относится к заболеваниям периферических артерий (ЗПА), причем в абсолютном большинстве случаев (более 80 %) их возникновение обусловлено атеросклеротическими изменениями сосудов [1]. Распространенность данной патологии варьирует в диапазоне от 600 до 800 случаев на миллион человек населения. В Российской Федерации (РФ) показатель обращаемости за специализированной медицинской помощью вследствие ЗПА составляет около 140–160 госпитализаций ежегодно на каждую сотню тысяч граждан [2]. Разработка и оценка эндоваскулярных устройств, включая саморасширяющиеся нитиноловые стенты, остаются приоритетными для снижения заболеваемости и улучшения клинических исходов при ЗПА.

Современная медицинская практика все чаще прибегает к малотравматичным эндоваскулярным операциям на сосудах, особенно у пациентов с высоким хирургическим риском. Суть данных манипуляций заключается в применении техники баллонной ангиопластики, которая предполагает введение баллона в зону стеноза сосуда, последующее расширение просвета сосуда и установку стента [3]. Несмотря на доказанную эффективность, широкое распространение эндоваскулярных технологий в России тормозится из-за дефицита соответствующих отечественных материалов, таких как качественные внутрисосудистые стенты для периферических артерий. Зарубежные аналоги, обладая необходимыми техническими параметрами, отличаются дороговизной, что существенно ограничивает их использование и, соответственно, объем необходимой лечебной помощи гражданам, страдающим от ЗПА.

Среди важнейших задач, стоящих перед современными технологиями эндоваскулярной хирургии, особое место занимает проблема рецидивирующего сужения сосудов (рестеноза) после установки стента, особенно проявляющегося спустя длительное время после операции. Часто такие рецидивы требуют повторного вмешательства, увеличивая риск осложнений и снижая общую эффективность лечения. Чтобы преодолеть данную проблему, нами была разработана оригинальная конструкция отечественного стента, предусматривающего сохранение

целостности внутреннего слоя артерии — эластичной мембраны. Подобный подход направлен на предупреждение избыточного роста клеток мышечной и соединительной ткани, являющегося основным триггером формирования рестеноза. Благодаря этому нововведению возможно существенное сокращение вероятности развития рестеноза и, таким образом, повышение успешности лечения пациентов с ЗПА.

Цель данного исследования — изучить влияние нового саморасширяющегося стента из нитинола на изменение архитектуры сосудистой стенки и клеточных компонентов тканей, прилегающих к месту имплантации, путем анализа состояния сосудов у специально подготовленных лабораторных свиней.

Материал и методы

На основании проведенных нами оригинальных экспериментальных исследований, осуществленных в строгом соответствии с уникальной патентованной технологией (патент РФ № 229651 от 17.10.2024), разработана принципиально новая конструкция голометаллического стента для лечения ЗПА («Внутрисосудистый стент для лечения заболеваний периферических артерий»). Структура изделия представляет собой трубчатый каркас из нитинола с геометрическим распределением элементов решетки, позволяющим добиться наиболее оптимального сочетания прочности и эластичности конструкции (рис. 1). Края стента оснащены контрастирующими маркерами из танталового сплава, значительно облегчающими визуализацию устройства в процессе его имплантации. Минимизированный внешний диаметр стента в компактированном состоянии, размещенного в системе доставки размером 5–6F, достигает 2,1 мм.

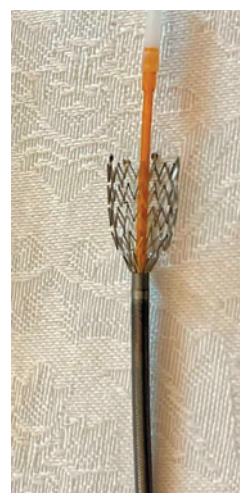


Рис. 1. Прототип саморасширяющегося стента из нитинола с полузакрытым расположением ячеек

Fig. 1. Prototype of a self-expanding nitinol stent with a semi-closed cell structure

Исследование проводилось в Центре доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Оно было одобрено Этико-экспертным комитетом по вопросам содержания и использования лабораторных животных (IACUC). Исследование выполнено в строгом соответствии с утвержденным протоколом (№ ПЗ_22_3ЧернявскийМАv2 от 17.02.2022) с учетом последующих изменений, внесенных 18 января 2023 г.

Экспериментальная имплантация саморасширяющегося стента из нитинола (с превышением размера относительно естественного диаметра сосуда на 5–20 %) была проведена на двух свиньях породы Ландрас массой 40 и 42 кг. Перед началом исследования животные подверглись карантину в течение месяца. Чтобы предотвратить образование тромбов, животным назначался лекарственный препарат Коплавикс, включающий комбинацию клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты (аспирина) в дозировке 75 мг + 100 мг соответственно. Прием препарата начинался за трое суток до начала экспериментального исследования и осуществлялся ежедневно на протяжении всего срока наблюдений.

Процедура имплантации стентов проходила в специально оборудованной рентгенологической операционной комнате, при этом животное находилось под наркозом. Операция выполнялась с использованием внутривенного контрастного вещества, содержащего йод, для лучшей визуализации артерий. Артериальное вмешательство производили методом

пункции общей бедренной артерии, отслеживая ход процедуры с помощью УЗИ (рис. 2, А).

После соответствующей подготовки области бедра в общую бедренную артерию устанавливался интродьюсер диаметром 6F. Затем по нему продвигали специальный проводник Radiofocus. Далее по этому проводнику заводили диагностический катетер, после чего осуществлялось исследование кровеносных сосудов методом ангиографии (рис. 2, Б).

Затем непосредственно в область общей подвздошной артерии заводили и имплантировали стент (каждой особи имплантировали один стент) (рис. 3, А). Завершив вмешательство, каждому животному дополнительно проводили контрольную ангиографию для проверки степени проходимости стентированного участка сосуда (рис. 3, Б).

По окончании операции используемые инструменты извлекались из просвета сосуда, после чего ручным способом останавливалось кровотечение, и животное выводилось из состояния наркоза.

Общая анестезия осуществлялась с использованием ингаляционного средства изофлюран в концентрации 2–3 %. Дополнительно вводились следующие медикаменты: золетил (20 мг на килограмм массы тела внутримышечно), ксилазин (3 мг на килограмм веса внутримышечно) и атропин (0,1 мг на килограмм подкожно).

Первоначальная стадия оперативного вмешательства была организована на специальном операционном столе. Во время нее проводились интубационные

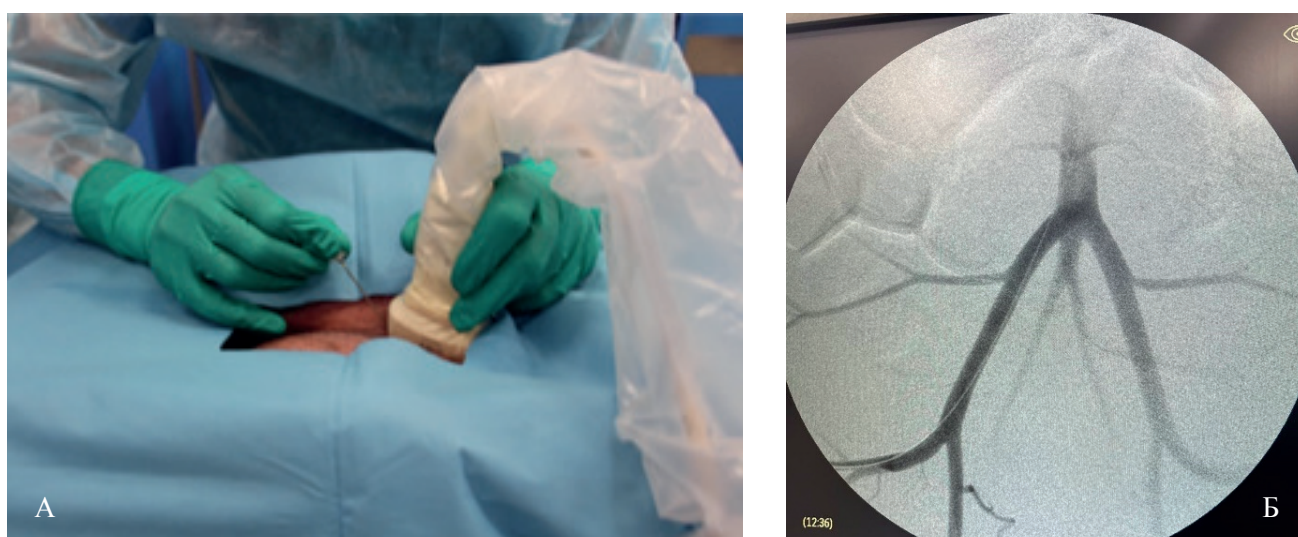


Рис. 2. Пункция общей бедренной артерии проводилась под постоянным визуальным контролем ультразвукового сканирования (А); ангиографическое исследование показало свободную проходимость общей подвздошной артерии (Б)

Fig. 2. The puncture of the common femoral artery was performed under constant visual control of ultrasound scanning (A); angiographic examination showed free patency of the common iliac artery (B)

мероприятия трахеи животных, после чего пациенты были переведены на управляемую искусственную вентиляцию легких. Параметры вентиляции устанавливались следующим образом: объем дыхания составлял 25–30 мл/кг/мин, частота дыхательных циклов находилась в пределах 20–25 мин., концентрация кислорода в подаваемом воздушном потоке поддерживалась на уровне 65 %.

За 24 часа до запланированной операции и на протяжении всего периода наблюдения у каждого животного ежедневно контролировали важнейшие физиологические показатели: температура тела измерялась ректально, регистрировалась частота пульса, определялся уровень артериального давления и насыщение крови кислородом.

Через три месяца после окончания основного этапа исследования животным, находящимся под воздействием общей анестезии, была выполнена контрольная ангиографическая диагностика и ультразвуковая оценка скорости движения крови в местах установки стента. После завершения обследования животные были безболезненно умерщвлены с соблюдением этических норм: сначала использовалась повышенная доза изофлюрана, затем инъекции хлорида калия и раствора лидокаина (концентрация 10 %). Посмертно проведены осмотры сосудов с установленным стентом, включавшие визуальный осмотр и лабораторное исследование образцов тканей под микроскопом.

Для проведения гистологического анализа из сосудов, содержащих установленный стент, были изъяты фрагменты длиной 3 см вверх и вниз от зоны имплантации. Сразу после забора биологический материал погружали в стабилизирующий 10%-ный раствор формалина российского производителя «Биовитрум» сроком на одни сутки. Последующая обработка заключалась в выдерживании образцов в 3%-ном концентрированном растворе глюкозы марки «Ленреактив» (Россия), предварительно разведенном в фосфорнокислом буфере Sigma-Aldrich (США), на протяжении двух суток. После предварительной стабилизации образцы погружали в среду OCT Compound японской компании Sakura Finetek, подвергали глубокой заморозке и далее делали тонкие срезы толщиной ровно 12 мкм с использованием автоматизированного японского прибора для фиксации замороженного материала — криостата марки Sakura Tissue-Tek Cryo3. Нарезанные слои окрашивались классическими красителями: гематоксилин Майера и эозин производства компании «Биовитрум» (Россия), а также смесью резорцин-фуксин по Вейгерту с дополнительным окрашиванием пикрофуксином по Ван-Гизону. Просмотр и фотографирование готовых препаратов осуществлялись с помощью светового микроскопа APERIO AT2 (компании Leica). Общая схема этапов исследования представлена на рисунке 4.

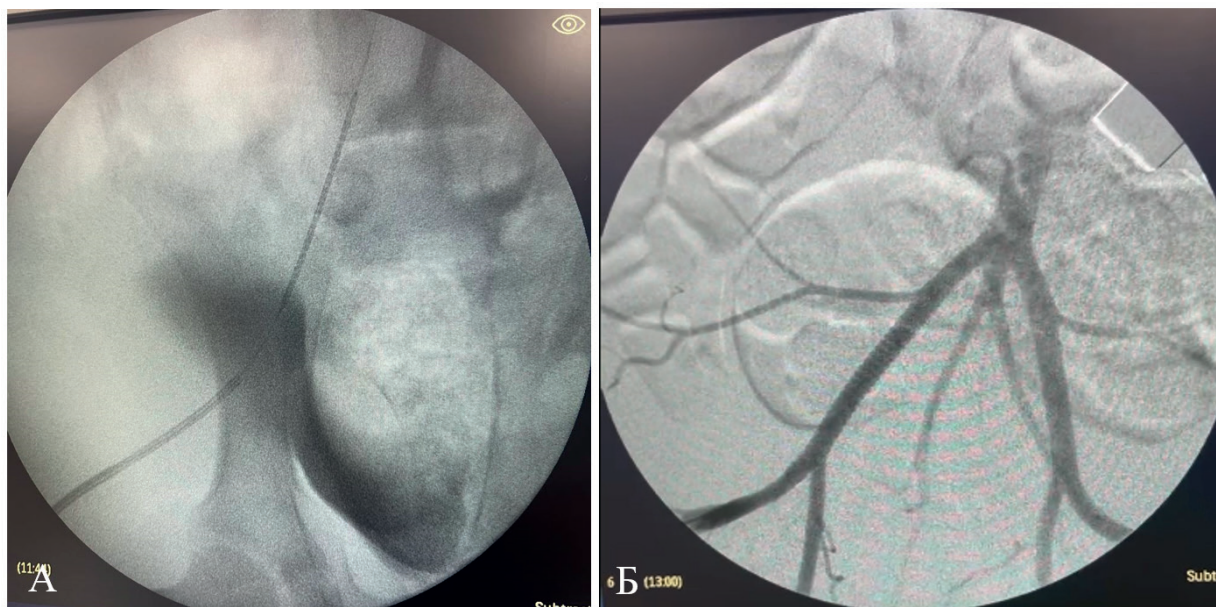


Рис. 3. Стент установлен в подвздошную артерию (А); контрольная ангиография сразу после процедуры показывает оптимальный итог (Б)

Fig. 3. The stent is inserted into the iliac artery (A); a control angiography immediately after the procedure shows the optimal outcome (B)

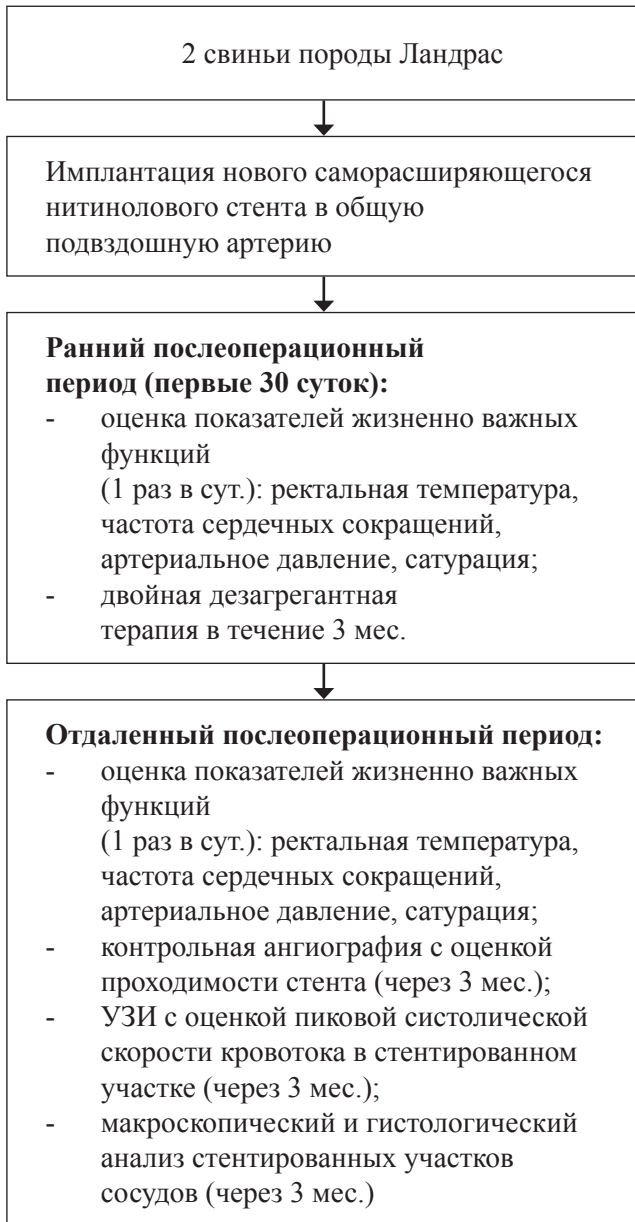


Рис. 4. Общий дизайн исследования

Fig. 4. Overall study design

Результаты

Продолжительность наблюдения за состоянием животных составила 3 месяца. В течение указанного срока показатели основных жизненных функций — ректальная температура, пульс, артериальное давление и уровень насыщения крови кислородом — у обеих особей стабильно соответствовали нормам.

Контрольные ангиографические исследования, проведенные спустя 3 месяца после операции, однозначно зафиксировали полную проходимость установленных стентов и отсутствие значимых признаков сужения сосудов внутри имплантированных конструкций у обеих исследуемых свиней (рис. 5).



Рис. 5. Спустя три месяца после операции проведена контрольная ангиография, подтвердившая полную проходимость общей подвздошной артерии

Fig. 5. Three months after the operation, a follow-up angiography was performed, which confirmed the complete patency of the common iliac artery

Допплеровское УЗИ показало, что пиковая скорость кровотока в зоне установленного стента у обследованных свиней не превышала 120 см/с (рис. 6).

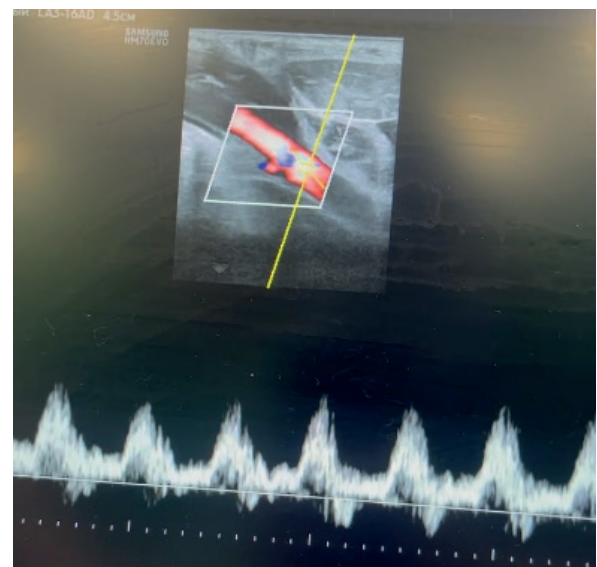


Рис. 6. УЗИ с измерением спектральных показателей кровотока: проходимость стентированного участка общей подвздошной артерии

Fig. 6. Ultrasound examination with the measurement of spectral parameters of the circulation: the stented area of the common iliac artery is patent

Макроскопическое исследование, проведенное спустя 3 месяца после установки стента, выявило у обоих животных отчетливые отпечатки ячеек стента на эндотелиальном слое ОПА при сохранении целостности субэндотелиального слоя (рис. 7, А, Б).

При гистологическом изучении образцов у обоих животных отмечено равномерное формирование дополнительного клеточного слоя (неоинтимы) на внутренней стороне стента без значительного сужения просвета сосуда. У краев стента наблюдалось незначительное скопление фибриновых волокон (рис. 7, В), при этом внутренняя эластическая мембрана артерии оставалась интактной (рис. 7, Г).

Согласно результатам проведенного гистологического исследования, сделан вывод, что саморасширяющийся стент из нитинола с инновационной конструкцией позволяет поддерживать удовлетворительную долгосрочную проходимость в зоне оперативного вмешательства на артерии.

Обсуждение

Международное научное сообщество признало саморасширяющиеся стенты из нитинола золотым стандартом в лечении ЗПА благодаря их уникальным свойствам, таким как сверхэластичность и пластичность, позволяющим выдерживать

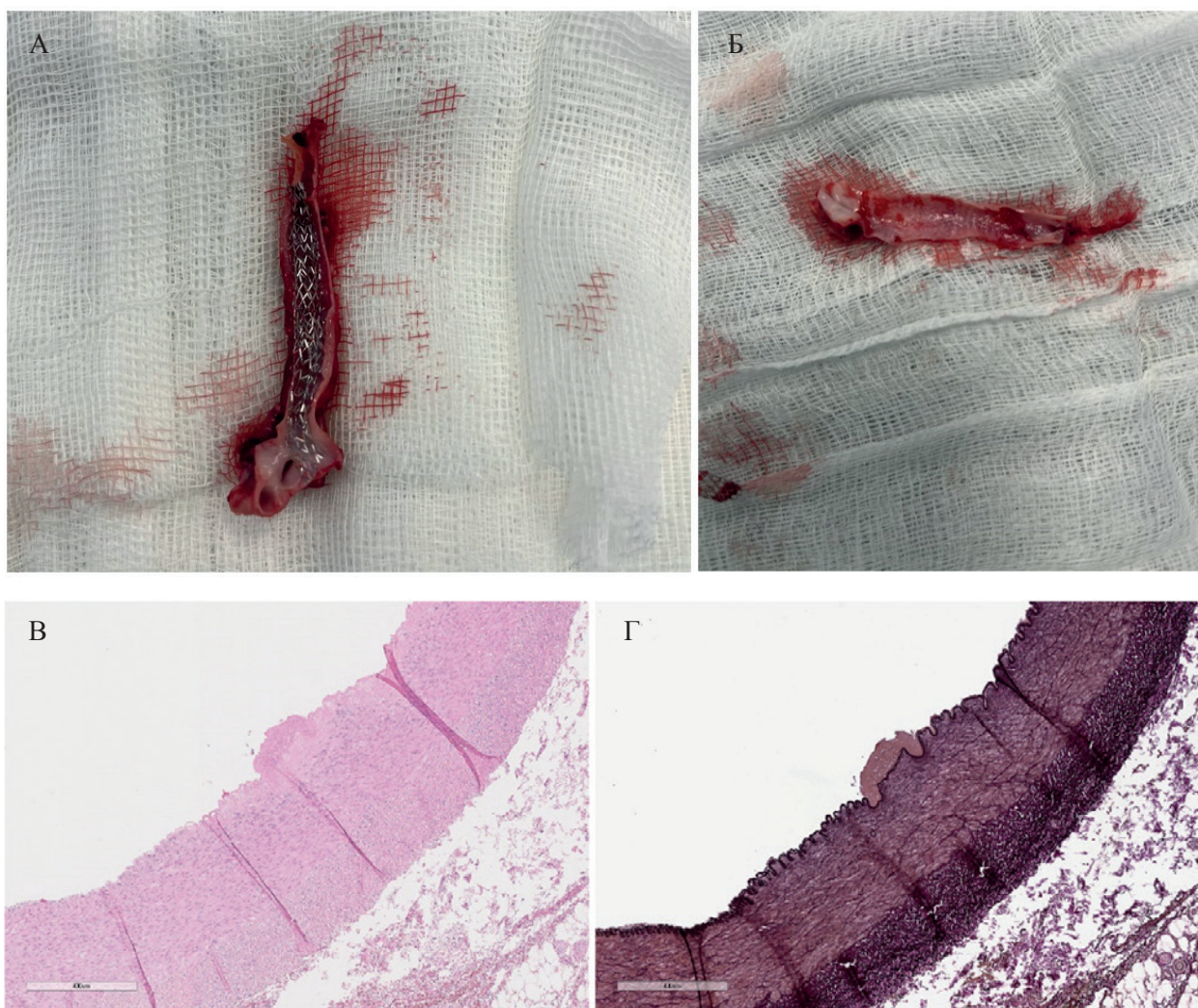


Рис. 7. Макроскопические образцы фрагмента общей подвздошной артерии с имплантированным стентом (А) и в продольном рассечении (Б); гистологический материал: пристеночные тромбы, состоящие преимущественно из волокон фибрина и содержащие нейтрофильные лейкоциты (метод окраски гематоксилин-эозином) (В); внутренняя эластическая мембрана артерии интактна (окраска по Вейгерту) (Г)

Fig. 7. Macroscopic samples of a fragment of the common iliac artery with an implanted stent (A) and in a longitudinal section (B); histological preparations: parietal thrombi, consisting mainly of fibrin fibers and containing neutrophilic leukocytes (hematoxylin-eosin staining method) (B); the internal elastic membrane of the artery is intact (Weigert staining) (Г)

высокие механические нагрузки без деформации [4]. Самым распространенным осложнением при использовании голометаллических стентов является развитие вторичного сужения сосуда (рестеноз), вызванное усиленным ростом мышечных и соединительных клеток (миоинтимальная гиперплазия). Исследования последних лет [5–8] выявили закономерность: риск рестеноза увеличивается пропорционально степени увеличения диаметра стента относительно исходного диаметра артерии (oversizing); риск резко возрастает, если размер стента превосходит естественный диаметр сосуда более чем на 20 %. В настоящем эксперименте нами было выбрано оптимальное соотношение размеров стента и сосуда, что позволило достичь благоприятных результатов с точки зрения сохранения длительной проходимости стента.

Взаимодействие стента с тканями сопровождается образованием полимера фибрина. Выступающая поверхность стента формирует микроповреждения на внутреннем слое сосуда (интима), а чрезмерное растяжение (oversizing) дополнительно нарушает целостность эндотелия и подлежащих слоев, вызывая воспаление. Незначительные перемещения стента провоцируют дополнительное повреждение клеток поверхностного слоя сосуда и окружающих соединительнотканых волокон, активируя скопление лейкоцитарных клеток. Спустя определенный срок стент прочно внедряется внутрь сосудистых стенок, формируя слой из тромбоцитов. Последующее физическое влияние стимулирует значительное увеличение толщины мышечного слоя и внутренней оболочки сосуда, что полностью согласуется с выявленными нами морфологическими преобразованиями.

Разработанный в настоящем исследовании саморасширяющийся стент из нитинола, обладающий оригинальной конструкцией с кольцевыми гофрами и переменным расстоянием между ними, гарантирует прочное и однородное сцепление с внутренним слоем сосуда. Эта особенность способствует сохранению оптимальной механической устойчивости конструкции и эффективному восстановлению диаметра просвета сосуда, что способно снизить силу воспалительной реакции и предотвратить образование повторного сужения в месте операции.

Заключение

Проведенный эксперимент подтвердил, что имплантация саморасширяющегося нитинолового стента вызвала мягкую адаптационную реакцию организма животного, практически исключив проявления миоинтимальной гиперплазии внутренней стенки подвздошной артерии в отдаленные сроки после операции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declares no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Данная работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка саморасширяемого нитинолового стента для лечения атеросклеротического поражения периферических артерий» № 000000032 от 01.07.2025. / This work was performed within the framework of the state task “Development of a self-expanding nitinol stent for the treatment of atherosclerotic lesions of peripheral arteries” No. 000000032 dated 01.07.2025.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. / The study was approved by the Local Ethics Committee.

Исследование осуществлялось согласно регламентам Комиссии по контролю содержания и использования экспериментальных животных (IACUC), с применением протокола № ПЗ_22_3ЧернявскийMAv2 от 17.02.2022, обновленного дополнением от 18.01.2023. / The study was conducted in accordance with the regulations of the Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) under protocol No. ПЗ_22_3ChernyavskyMAv2 dated February 17, 2022, as amended by the addendum of January 18, 2023.

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

Список источников / References

1. Writing Committee Members, Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESSE Guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(24):2497–2604. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.013>
 2. Гавриленко А. В., Егоров А. А., Котов А. Е. и др. Хирургическое лечение больных с атеросклеротической окклюзией аорто-подвздошного сегмента в сочетании с поражением дистального русла. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012;18(3):101–105. <https://www.elibrary.ru/PCPWSH>
- Gavrilenko AV, Egorov AA, Kotov AE, et al. Surgical treatment of patients with atherosclerotic occlusion of the aortoiliac segment combined with distal-bed lesions. *Angiology and vascular surgery. Journal named after academician A.V. Pokrovsky.* 2012;18(3):101–105. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/PCPWSH>

3. Tang QH, Chen J, Hu CF, et al. Comparison between endovascular and open surgery for the treatment of peripheral artery diseases: a meta-analysis. *Ann Vasc Surg.* 2020;62:484–495. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.06.039>
4. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SI-ROCCO trial. *J Endovasc Ther.* 2006;13(6):701–710. <https://doi.org/10.1583/05-1704.1>
5. Jeshari S, Die Loucou J, Leboffe M, et al. Preoperative sizing to lower in-stent restenosis in peripheral arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg.* 2024;106:37–50. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2024.02.017>
6. Saguner AM, Traupe T, Räber L, et al. Oversizing and restenosis with self-expanding stents in iliofemoral arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(4):906–913. <https://doi.org/10.1007/s00270-011-0275-y>
7. Bernini M, Colombo M, Dunlop C, et al. Oversizing of self-expanding Nitinol vascular stents — A biomechanical investigation in the superficial femoral artery. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2022;132:105259. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2022.105259>
8. Li H, Rha SW, Choi BG, et al. Impact of chronic outward force on arterial responses of proximal and distal of long superficial femoral artery stent. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):323. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02141-z>

Информация об авторах:

Верховская Екатерина Вадимовна — лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, клинический ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия», Санкт-Петербург, Россия, verkhovskayakatya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-8673-7198>;

Ванюркин Алмаз Гафурович — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач — сердечно-сосудистый хирург, Санкт-Петербург, Россия, almaz.vanyurkin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-9993>;

Пантелеева Юлия Константиновна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач — сердечно-сосудистый хирург, Санкт-Петербург, Россия, ybel96@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5799-7778>;

Поплавский Евгений Олегович — врач-стажер, клинический ординатор по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, poplavskiyevg@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-4231-1340>;

Цветкова Елена Васильевна — врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-

Петербург, Россия, Tsvetkova_EV@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9487-2584>;

Когай Сергей Валериевич — врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Kogay_SV@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3633-6845>;

Чернявский Михаил Александрович — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач — сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой, Санкт-Петербург, Россия, machern@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1214-0150>.

Вклад авторов:

Верховская Е. В. — обзор литературы, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Ванюркин А. Г. — обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи; Пантелеева Ю. К. — обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи; Поплавский Е. О. — написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Цветкова Е. В. — написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Когай С. В. — написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Чернявский М. А. — исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors information:

Ekaterina V. Verkhovskaya, Laboratory Researcher of the Research Department for Vascular and Interventional Surgery, Clinical Resident in Cardiovascular Surgery, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, verkhovskayakatya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-8673-7198>;

Almaz G. Vanyurkin, Junior Researcher of the Research Department for Vascular and Interventional Surgery, Cardiovascular Surgeon, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, vanyurkin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-9993>;

Yulia K. Panteleeva, Junior Researcher of the Research Department for Vascular and Interventional Surgery, Cardiovascular Surgeon, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ybel96@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5799-7778>;

Evgeniy O. Poplavskiy, Intern, Clinical Resident in Cardiovascular Surgery, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, poplavskiyevg@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0007-4231-1340>;

Elena V. Tsvetkova, Endocrinologist, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, Tsvetkova_EV@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9487-2584>;

Sergey V. Kogay, Cardiologist, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, Kogay_SV@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3633-6845>;

Mikhail A. Chernyavskiy, MD, PhD, Head of the Research Department for Vascular and Interventional Surgery, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with the Clinic,

V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, machern@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1214-0150>.

Contribution of the authors:

Verkhovskaya E. V. — literature review, drafting the article, final approval of the version to be published; Vanyurkin A. G. — literature review, final approval of the version to be published; Panteleeva Yu. K. — literature review, final approval of the version to be published; Poplavskiy E. O. — drafting the article,

final approval of the version to be published; Tsvetkova E. V. — drafting the article, final approval of the version to be published; Kogay S. V. — drafting the article, final approval of the version to be published; Chernyavskiy M. A. — critical revision of the article, final approval of the version to be published.

Поступила в редакцию / Received: 17.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 19.03.2026

ISSN 2311-4495
 ISSN 2410-5155 (Online)
 УДК 575.1 + 616.12-007
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-16-30>

Выявление значимых генетических композиций при врожденных пороках сердца с использованием методов машинного обучения

А. В. Шабалдин^{1,2}, Р. Ю. Замараев², А. В. Сеницкая¹,
 М. В. Кобзев¹, И. К. Халивопуло¹, Я. В. Шкитин³,
 Е. В. Шабалдина³, Л. Н. Игишева¹

Контактная информация:

Шабалдин Андрей Владимирович,
 ФГБНУ «НИИ комплексных проблем
 сердечно-сосудистых заболеваний»,
 бульвар академика Л. С. Барбараша, д. 6,
 Кемерово, Россия, 650002.
 E-mail: weit2007@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Кемерово, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий», Новосибирск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

Резюме

Генетические исследования показали ассоциативные связи между полиморфными участками генов, которые детерминируют процессы метаболизма ксенобиотиков, факторы транскрипции, сигнальные пути, мембранные рецепторы и цитокины с плейотропным эффектом, а также антиген-презентирующие молекулы, и врожденными пороками сердца (ВПС). Существенной проблемой при оценке влияния на формирование ВПС широкого набора полиморфных вариантов генов, не связанных между собой сигнальными путями, является их сложное, комбинированное взаимодействие, что требует применения развитой схемы анализа данных бинарной системы «больные — здоровые». **Цель** исследования: оценка значимости широкого набора генов для формирования врожденных пороков сердца. **Материалы и методы.** Проведено типирование полиморфных участков генов иммунного ответа, метаболизма ксенобиотиков, генов сигнальных путей и сравнение генетических профилей у детей со спорадическими (без семейной истории) септальными ВПС с отсутствием хромосомной патологии с контрольной условно-здоровой группой детей с использованием различных классификаторов. Выполнен анализ данных по широкому спектру полиморфных вариантов генов по развитой схеме: оценка структуры данных; выбор значимых полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ВПС; обучение и тестирование нелинейных классификаторов; повторный выбор ассоциативных вариантов полиморфных участков генов с оптимизацией нелинейных классификаторов; построение линейного классификатора. **Результаты.** Выявлены наиболее значимые полиморфные варианты генов, детерминирующих формирование ВПС: *GSTP rs1871042*, *GSTP rs1695*, *CYP1A2 rs7622551*, *GATA6 rs10454095*, *TREM1 rs4711668*, *TLR1 rs5743551*, *IL6R rs2228145*, *IL6R rs2229238*, *IL8 rs4073*, *HLADRB1**. Получены модели типа случайного леса, опорных векторов с полиномиальным ядром и гауссовских процессов для классификации как с хорошей точностью по отдельным классам, так и со средней точностью.

Опробован способ повышения точности классификации за счет комбинирования моделей в простую систему голосования, что может иметь прикладной интерес для пилотных исследований широкого спектра полиморфных вариантов генов, не связанных между собой сигнальными путями.

Ключевые слова: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, классификаторы, полиморфные варианты генов, генетический профиль, врожденные пороки сердца

Для цитирования: Шабалдин А.В., Замараев Р.Ю., Синицкая А.В. и др. Выявление значимых генетических композиций при врожденных пороках сердца с использованием методов машинного обучения. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):16–30. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-16-30>; <https://elibrary.ru/DSXZYJ>

Identification of significant genetic compositions in congenital heart defects using machine learning methods

Andrey V. Shabaldin^{1,2}, Roman Yu. Zamaraev²,
Anna V. Sinitskaya¹, Maksim V. Kobzev¹, Ivan K. Khalivopulo¹,
Yan V. Shkitin³, Elena V. Shabaldina³, Lyudmila N. Igisheva¹

Corresponding author:

Andrey V. Shabaldin,
Research Institute for Complex Issues of
Cardiovascular Diseases,
6 Boulevard Academician L.S. Barbarash,
Kemerovo, Russia, 650002.
E-mail: weit2007@yandex.ru

¹ Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russia

² Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk, Russia

³ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Genetic studies have shown associations between polymorphic regions of genes that determine the metabolic processes of xenobiotics, transcription factors, signaling pathways, membrane receptors and cytokines with a pleiotropic effect, as well as antigen-presenting molecules, with congenital heart defects (CHD). A significant problem in assessing the impact on the formation of congenital heart disease of a wide set of polymorphic variants of genes unrelated to each other by signaling pathways is their complex, combined interaction, which requires the use of a developed scheme for analyzing data from the binary system “sick — healthy”. **Aim** of the study: to assess the significance of a wide set of genes for the formation of congenital heart defects. **Materials and methods.** Genotyping of polymorphic loci of immune response genes, xenobiotic metabolism genes, and signaling pathway genes was performed and comparison of genetic profiles in children with sporadic (without family history) septal congenital heart disease with the absence of chromosomal pathologies with a control conditionally healthy group of children using various classifiers. Data analysis was performed on a wide range of polymorphic gene variants according to a developed scheme: assessment of the data structure; selection of significant polymorphic variants of genes associated with congenital heart disease; training and testing of nonlinear classifiers; repeated selection of associative variants of polymorphic gene regions with optimization of nonlinear classifiers; construction of a linear classifier. **Results.** The most significant polymorphic variants of genes that determine the formation of congenital heart defects were identified: *GSTP rs1871042*, *GSTP rs1695*, *CYP1A2 rs7622551*, *GATA6 rs10454095*, *TREM1 rs4711668*, *TLR1 rs5743551*, *IL6R rs2228145*, *IL6R rs2229238*, *IL8 rs4073*, *HLADRBI**. Models such as random forest (RF), support vector machines with a polynomial kernel (PSVM) and Gaussian processes for classification (GPC) were obtained with good accuracy both for individual classes and average accuracy. A method has been tested to increase classification accuracy by combining models into a simple voting system, which may be of (applied) practical interest for pilot studies of a wide range of polymorphic variants of genes with unrelated signaling pathways.

Keywords: ventricular septal defect, atrial septal defect classifiers, polymorphic gene variants, genetic profile, congenital heart defects

For citation: Shabaldin AV, Zamaraev RYu, Sinitskaya AV, et al. Identification of significant genetic compositions in congenital heart defects using machine learning methods. *Translational Medicine*. 2026;13(1):16–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-16-30>; <https://elibrary.ru/DSXZYJ>

Список сокращений: ВПС — врожденные пороки сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, GPC — гауссовский процесс для классификации, PSVM — полиномиальное ядро, RF — случайный лес.

Введение

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что врожденные пороки сердца (ВПС) являются самой распространенной врожденной патологией, которая в отдельных популяциях мира поражает до 1 % живорожденных детей. ВПС вносят существенный вклад в показатели перинатальной, неонатальной и младенческой смертности, особенно это актуально для критических пороков сердца [1–3]. По результатам официальных статистических данных, ежегодно в России регистрируется более 20 тыс. случаев врожденных пороков сердца разной степени сложности у детей, из них 75 % нуждаются в оперативной коррекции порока [4]. Современные исследования показали, что порок сердца является доминирующим проявлением заболевания за счет нарушения гемодинамики, но, вполне вероятно, что у этих детей могут иметь место нарушения по другим системам (иммунная, эндокринная, метаболическая), которые могут быть детерминированы через наследуемые полиморфные варианты генов, ответственных за поддержание иммунометаболического гомеостаза. С этих позиций ВПС можно считать заболеванием всего организма.

В большинстве случаев (более 60 %) ВПС являются несиндромальной спорадической патологией, которую и по своему патогенезу можно отнести к мультифакториальным заболеваниям, не связанным с определенными хромосомными и генными мутациями [5]. Развитие сердечно-сосудистой системы эмбриона/плода в целом регулируется генами, унаследованными от матери и отца и координирующими клеточные процессы (пролиферацию, дифференцировку и апоптоз), что закладывает основу как для нормального развития сердца, так и для патологий [6].

Многочисленные генетические исследования показали ассоциативные связи между полиморфными участками генов, детерминирующих: процессы метаболизма эндо- и ксенобиотиков (*GST*, *CYP*), факторы

транскрипции (*GATA*, *CRELD*), сигнальные пути (*NOTCH*), мембранные рецепторы с плейотропным эффектом (*TREM*, *TLR*) и антиген-презентующие молекулы (*HLA*), а также цитокины с плейотропным действием, и врожденными пороками сердца [7–18].

В частности, ранее проведенные исследования выявили ассоциации ВПС с полиморфизмами в иммунокомпетентных генах (*TREM*, *TLR*, *IL*, *HLADR*), которые указывают на роль детерминирования процессов нарушения кардиогенеза в эмбриональном периоде онтогенеза медиаторами и регуляторными молекулами иммунной системы [10, 16–19].

При исследовании генетики септальных ВПС были выявлены ассоциации с генами сигнальных путей и факторами транскрипции (*GATA*, *CRELD*, *NOTCH*), через мутации в которых могут быть детерминированы процессы патологического кардиогенеза [12–15].

Широко обсуждается роль экзогенных и эндогенных факторов в качестве тератогенов для формирующейся сердечно-сосудистой системы эмбриона/плода. Так показано, что мутации в генах, детерминирующих процессы детоксикации аэрополлютантов, лекарственных препаратов и витаминов (цитохромы, трансферазы: *GST*, *CYP*), ассоциированы с ВПС [7–9, 11].

В то же время существенной проблемой при оценке влияния на формирование ВПС широкого набора полиморфных вариантов генов, не связанных между собой сигнальными путями, и выделении из этой группы особо значимых мутаций является их сложное, комбинированное взаимодействие, что требует применения развитой схемы анализа данных бинарной системы «больные — здоровые».

Исходя из вышесказанного, была поставлена цель исследования — поиск в широком наборе генов значимых их композиций, определяющих формирование врожденных пороков сердца, с использованием различных приемов оценки и проверки значимости.

Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью было проведено типирование полиморфных участков генов, описанных ниже, и сравнение генетических профилей у детей со спорадическими (без семейной истории) септальными ВПС с отсутствием хромосомной патологии с контрольной условно-здоровой группой

детей с использованием различных методов и приемов оценки значимости генов-признаков.

Характеристика обследованных групп.

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России и ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. ак. Л. С. Барбараша». Использовался регистр ВПС и ДНК детей с ВПС, находящихся в банке биологического материала [20]. Для исследования было отобрано 207 ДНК детей (**основная группа**) с септальными ВПС (70 детей с дефектом межжелудочковой перегородки — ДМЖП, 106 детей с дефектом межпредсердной перегородки — ДМПП, и 31 ребенок с сочетанием ДМПП и ДПЖП). Средний возраст детей на момент выделения ДНК и внесения информации в регистр составил $1,26 \pm 0,51$ года (от 0,1 до 8 лет). Критериями включения, применяемыми для отбора ДНК из регистра ВПС, в основную группу исследования для детей были:

- наличие установленного диагноза ВПС;
- средний возраст от 1 месяца до 18 лет;
- отсутствие сопутствующих патологий, включая генетические и хромосомные заболевания.

Критериями исключения из основной группы исследования для детей были:

- отсутствие установленного диагноза;
- наличие ВПС в сочетании с другими патологиями, включая генетические и хромосомные заболевания;
- возраст старше 18 лет.

Контрольная группа была сформирована из условно-здоровых детей ($n=105$). В нее вошли дети, проходившие плановое обследование в детских поликлиниках, являющихся клиническими базами Кемеровского государственного медицинского университета. Средний возраст пациентов составил $2,54 \pm 0,83$ года (от 1 до 8 лет).

Критериями для выбора ДНК из банка биологического материала для включения в контрольную группу были:

- отсутствие установленного диагноза;
- средний возраст от 1 месяца до 18 лет;
- отсутствие сопутствующих патологий, включая генетические и хромосомные заболевания.

Соответственно, критериями исключения из этой группы исследования для детей были:

- наличие ВПС в сочетании с другими патологиями, включая генетические;
- возраст более 18 лет.

Всего в исследование вошли ДНК 312 индивидуумов.

Молекулярно-генетические методы исследования.

Исходя из литературных данных было выбрано 39 полиморфных участков генов, с учетом полученных сведений об их ассоциациях с ВПС и/или распространенности минорного аллеля полиморфного сайта в популяции по данным НарМар не более 5%. Характеристики полиморфных участков генов, анализируемых в настоящем исследовании, представлены в таблице 1.

Представленные гены детерминировали молекулы, участвующие в метаболизме эндо- и ксенобиотиков, эмбриогенезе сердца, межклеточных взаимодействиях и врожденном иммунитете (*GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GATA6*, *CRELD1*, *NOTCH*, *TREMI*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR6*, *IL6*, *IL6R*, *IL8*, *IL10*, *TNFA*). Методом ПЦР проводили генотипирование исследуемых полиморфных вариантов генов с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) на амплификаторе ViiA 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США).

Кроме того, проведено типирование гена *HLADRBI** (аллели: 01, 04, 07, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) (ген иммунного ответа — Ir-ген) с помощью коммерческого набора ООО «ДНК-технология» (Москва, Россия) согласно протоколу производителя.

Таблица 1. Характеристика исследуемых полиморфных вариантов генов

Table 1. Characteristics of the studied polymorphic gene variants

№	Ген (Gene)	Полиморфизм (SNV ID)	Хромосомная позиция в сборке GRCh38p12 (Chromosomal position)	Аллели по ThermoFisher [VIC/FAM]	Частота минорного аллеля в «1000 Genomes» (MAF)	Тип мутации (Variant type)	Запись аминокислотной замены (Amino acid substitution)
1	<i>TLR1</i>	rs5743611	chr4:38798593	C/G	G=0,022564	Missense Variant	Arg80Thr
2	<i>TLR1</i>	rs5743551	chr4:38806033	C/T	T=0,425719	5 Prime UTR Variant	

3	<i>TLR2</i>	rs3804099	chr4:153703504	C/T	C=0,414736	Synonymous Variant	Asn199Asn
4	<i>TLR2</i>	rs5743708	chr4:153705165	A/G	A=0,006789	Missense Variant	Arg753Gln
5	<i>TLR4</i>	rs4986790	chr9:117713024	A/G	G=0,059904	Missense Variant	Asp299Gly/Val
6	<i>TLR4</i>	rs4986791	chr9:117713324	C/T	T=0,040735	Missense Variant	Thr399Ile
7	<i>TLR6</i>	rs3775073	chr4:38828211	T/C	C=0,457468	Missense Variant	Lys421Asn
8	<i>TLR6</i>	rs5743810	chr4:38828729	A/G	A=0,115216	Missense Variant	Ser249Ala/Pro/Thr
9	<i>TREM1</i>	rs1817537	chr6:41276829	C/G	G=0,373003	Intron Variant	
10	<i>TREM1</i>	rs3804277	chr6:41277434	C/T	T=0,366613	Intron Variant	
11	<i>TREM1</i>	rs6910730	chr6:41278895	A/G	G=0,271166	Intron Variant	
12	<i>TREM1</i>	rs7768162	chr6:41287773	A/G	A=0,286741	Upstream Transcript Variant	
13	<i>TREM1</i>	rs2234246	chr6:41276002	C/T	T=0,366613	Non Coding Transcript Variant	
14	<i>TREM1</i>	rs4711668	chr6:41278735	T/C	T=0,296925	Intron Variant	
15	<i>TREM1</i>	rs9471535	chr6:41287752	C/T	C=0,16234	Upstream Transcript Variant	
16	<i>TREM1</i>	rs2234237	chr6:41282728	A/T	A=0,163938	Missense Variant	Thr25Ser
17	<i>IL6R</i>	rs2228145	chr1:154454494	C/A	C=0,293131	Missense Variant	Asp358Val/Ala
18	<i>IL6R</i>	rs2229238	chr1:154465420	G/T	T=0,203075	3 Prime UTR Variant	
19	<i>IL6</i>	rs1800796	chr7:22726627	C/G	C=0,313898	Intron Variant	
20	<i>IL6</i>	rs2069827	chr7:22725837	G/T	T=0,036542	Upstream Transcript Variant	
21	<i>IL8 (CXCL8)</i>	rs4073	chr4:73740307	A/T	T=0,477835	Upstream Transcript Variant	
22	<i>IL10</i>	rs1800871	chr1:206773289	A/G	A=0,434704	Upstream Transcript Variant	
23	<i>IL10</i>	rs1800872	chr1:206773062	T/G	T=0,434904	Upstream Transcript Variant	
24	<i>IL10</i>	rs1800896	chr1:206773552	T/C	C=0,272165	Upstream Transcript Variant	
25	<i>TNF</i>	rs1799964	chr6:31574531	C/T	C=0,21905	Upstream Transcript Variant	
26	<i>TNF</i>	rs361525	chr6:31575324	A/G	A=0,060903	Upstream Transcript Variant	
27	<i>TNF</i>	rs1800629	chr6:31575254	A/G	A=0,090256	Upstream Transcript Variant	
28	<i>NOTCH1</i>	rs13290979	chr9:136531182	A/G	G=0,485823	Intron Variant	
29	<i>GSTP1</i>	rs6591256	chr11:67582428	A/G	G=0,309505	Upstream Transcript Variant	
30	<i>GSTP1</i>	rs1695	chr11:67585218	A/G	G=0,352636	Missense Variant	Ile105Val/Phe
31	<i>GSTP1</i>	rs1871042	chr11:67586373	T/C	T=0,248203	Intron Variant	
32	<i>GSTP1</i>	rs1793068	chr11:106553564	NA	G=0,199281	Not announced	

33	<i>CYP1A1</i>	rs1048943	chr15:74720644	C/T	C=0,133387	Missense Variant	Ile462Phe/Val/Leu
34	<i>CYP1A2</i>	rs762551	chr15:74749576	C/A	C=0,370208	Intron Variant	
35	<i>CYP1A2 (Deletion)</i>	rs35694136	chr15:74747272	T/-	*=0,384984	Upstream Variant	
36	<i>CRELD1</i>	rs73118372	chr3: 9943989	T/C	C=0,009	Missense Variant	Met383Arg
37	<i>CRELD1</i>	rs9878047	chr3:9943773	T/C	C=0,266	Intron variant	
38	<i>CRELD1</i>	rs3774207	chr3:9943974	C/T	T=0,261	Synonyms variant	Amino acid codon H {CAC} >H [CAT]
39	<i>GATA6</i>	rs10454095	chr:22197478	C/T	T=0,351	Intron variant	

Подготовка и анализ данных. В качестве зависимой переменной введен признак наличия ВПС (больной, метка 1) или отсутствия ВПС (здоровый, метка 0). Независимыми переменными являются аллели исследованных генов. Для каждого аллеля был выставлен свой балл (0 — отсутствие аллеля, 1 — аллель присутствовал в гетерозиготе, 2 — аллель был в гомозиготе). Исследуемые аллели были пронумерованы: всего в анализ вошло 93 аллеля (табл. 2).

Для полиморфного варианта гена *CYP1A2* (Deletion) rs3569413, где присутствию Т-аллеля противопоставляется его делеция, запись проводилась как Т (наличие аллеля Т) и del (наличие делеции).

Современный уровень развития методов анализа и вычислительных технологий позволяет использовать для построения моделей данных все имеющиеся в настоящем исследовании показатели (аллели). Основная цель такого исследования — ранжирование

Таблица 2. Перечень и нумерация исследуемых аллелей полиморфных вариантов генов

Table 2. List and numbering of the studied alleles of polymorphic gene variants

1. <i>GSTP1RS1793068G</i>	17. <i>CYP1A2RS35694136T</i>	33. <i>TREM1RS7768162A</i>	49. <i>TLR4RS4986791C</i>	65. <i>IL8RS4073A</i>	81. <i>HLADRB1*4</i>
2. <i>GSTP1RS1793068T</i>	18. <i>CYP1A2RS35694136del</i>	34. <i>TREM1RS7768162G</i>	50. <i>TLR4RS4986791T</i>	66. <i>IL8RS4073T</i>	82. <i>HLADRB1*7</i>
3. <i>GSTPRS6591256A</i>	19. <i>CYP1A2RS762551C</i>	35. <i>TREM1RS4711668T</i>	51. <i>TLR4RS4986790A</i>	67. <i>IL10RS1800871A</i>	83. <i>HLADRB1*8</i>
4. <i>GSTPRS6591256G</i>	20. <i>CYP1A2RS762551A</i>	36. <i>TREM1RS4711668C</i>	52. <i>TLR4RS4986790G</i>	68. <i>IL10RS1800871G</i>	84. <i>HLADRB1*9</i>
5. <i>GSTPRS1871042C</i>	21. <i>GATA6RS10454095C</i>	37. <i>TREM1RS2234246C</i>	53. <i>TLR6RS3775073T</i>	69. <i>IL10RS1800896T</i>	85. <i>HLADRB1*10</i>
6. <i>GSTPRS1871042T</i>	22. <i>GATA6RS10454095T</i>	38. <i>TREM1RS2234246T</i>	54. <i>TLR6RS3775073C</i>	70. <i>IL10RS1800896C</i>	86. <i>HLADRB1*11</i>
7. <i>GSTPRS1695A</i>	23. <i>NOTCHRS13290979A</i>	39. <i>TREM1RS9471535C</i>	55. <i>TLR6RS5743810A</i>	71. <i>IL10RS1800872T</i>	87. <i>HLADRB1*12</i>
8. <i>GSTPRS1695G</i>	24. <i>NOTCHRS13290979G</i>	40. <i>TREM1RS9471535T</i>	56. <i>TLR6RS5743810G</i>	72. <i>IL10RS1800872G</i>	88. <i>HLADRB1*13</i>
9. <i>CRELD1RS73118372C</i>	25. <i>TREM1RS6910730A</i>	41. <i>TLR1RS5743611C</i>	57. <i>IL6RS1800796C</i>	73. <i>TNFRS1800629A</i>	89. <i>HLADRB1*14</i>
10. <i>CRELD1RS73118372T</i>	26. <i>TREM1RS6910730G</i>	42. <i>TLR1RS5743611G</i>	58. <i>IL6RS1800796G</i>	74. <i>TNFRS1800629G</i>	90. <i>HLADRB1*15</i>
11. <i>CRELD1RS9878047C</i>	27. <i>TREM1RS3804277C</i>	43. <i>TLR1RS5743551C</i>	59. <i>IL6RS2069827G</i>	75. <i>TNFRS361525A</i>	91. <i>HLADRB1*16</i>
12. <i>CRELD1RS9878047T</i>	28. <i>TREM1RS3804277T</i>	44. <i>TLR1RS5743551T</i>	60. <i>IL6RS2069827T</i>	76. <i>TNFRS361525G</i>	92. <i>HLADRB1*17</i>
13. <i>CRELD1RS3774207C</i>	29. <i>TREM1RS1817537C</i>	45. <i>TLR2RS5743708A</i>	61. <i>IL6RRS2228145C</i>	77. <i>TNFRS1799964C</i>	93. <i>HLADRB1*18</i>
14. <i>CRELD1RS3774207T</i>	30. <i>TREM1RS1817537G</i>	46. <i>TLR2RS5743708G</i>	62. <i>IL6RRS2228145A</i>	78. <i>TNFRS1799964T</i>	
15. <i>CYP1A1RS1048943C</i>	31. <i>TREM1RS2234237A</i>	47. <i>TLR2RS3804099C</i>	63. <i>IL6RRS2229238C</i>	79. <i>HLADRB1*1</i>	
16. <i>CYP1A1RS1048943T</i>	32. <i>TREM1RS2234237T</i>	48. <i>TLR2RS3804099T</i>	64. <i>IL6RRS2229238T</i>	80. <i>HLADRB1*3</i>	

Примечание: Заливкой отмечены аллели, определенные как информативные на первом этапе исследования по ранговой корреляции.

Note: The highlighted alleles are those identified as informative at the first stage of the study based on rank correlation.

показателей по значимости, что позволяет открыть внутренние взаимосвязи и соотношения взаимодействующих аллелей. В методическом плане это крайне важно для понимания принципов формирования ВПС.

Также ранжирование показателей по значимости позволяет понизить размерность данных и повысить устойчивость классификаторов для решения прикладных задач, прежде всего, диагностики вновь поступающих пациентов.

Поэтому для достижения поставленной цели была реализована следующая развернутая схема анализа данных:

1. Оценка структуры данных и первичный отбор по ранговой корреляции значимых полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ВПС;
2. Выбор лучших классификаторов через многократное обучение и тестирование;
3. Повторный выбор ассоциативных вариантов полиморфных участков генов по значимости для точности лучших классификаторов;
4. Оценка «направленности» генов относительно классов и пробное построение линейного классификатора.

Результаты и обсуждение

На первом этапе значимость генов исследовалась методами ранговой корреляции с вектором принадлежности пациентов к классу больных и здоровых. Используются две меры — коэффициент корреляции Кендалла (τ) и коэффициент корреляции Спирмена (ρ)

[21], ввиду того, что показатели имеют размерность в виде баллов.

На рисунке 1 представлены значения указанных коэффициентов корреляции аллелей с классом пациентов. Многие гены составляют разнонаправленные пары аллелей с (почти) равными по модулю коэффициентами корреляции. Максимальное значение корреляции по модулю составляет $\rho=0,16805$ и $\tau=0,16170$ для полиморфного участка гена *IL6R* rs2228145 и его аллелей С № 61 и А № 62. Оба коэффициента между собой хорошо согласованы, их собственный коэффициент корреляции Пирсона равен 0,999. Причем аллель С имел отрицательный знак, а аллель А — положительный, что указывает на возможную предикторную роль минорного аллеля А полиморфного участка гена *IL6R*, обуславливающей миссенс-мутацию с заменой аминокислоты (Asp358Val/Ala).

Кроме того, этот этап показал, что для многих исследуемых полиморфных участков генов утверждается связь между аллелями. Также обнаруживается очень низкая средняя корреляция набора генов с классом индивидуумов, то есть многие из них совершенно «слепые» относительно классов больных и здоровых. Поэтому выбор наиболее значимых генов определенно является актуальной задачей.

Для выбора значимых показателей и некоторого повышения достоверности этого выбора использована обобщенная мера: $Overall=|\rho|+|\tau|$ (рис. 1). Значимым считался аллель, у которого сумма коэффициентов

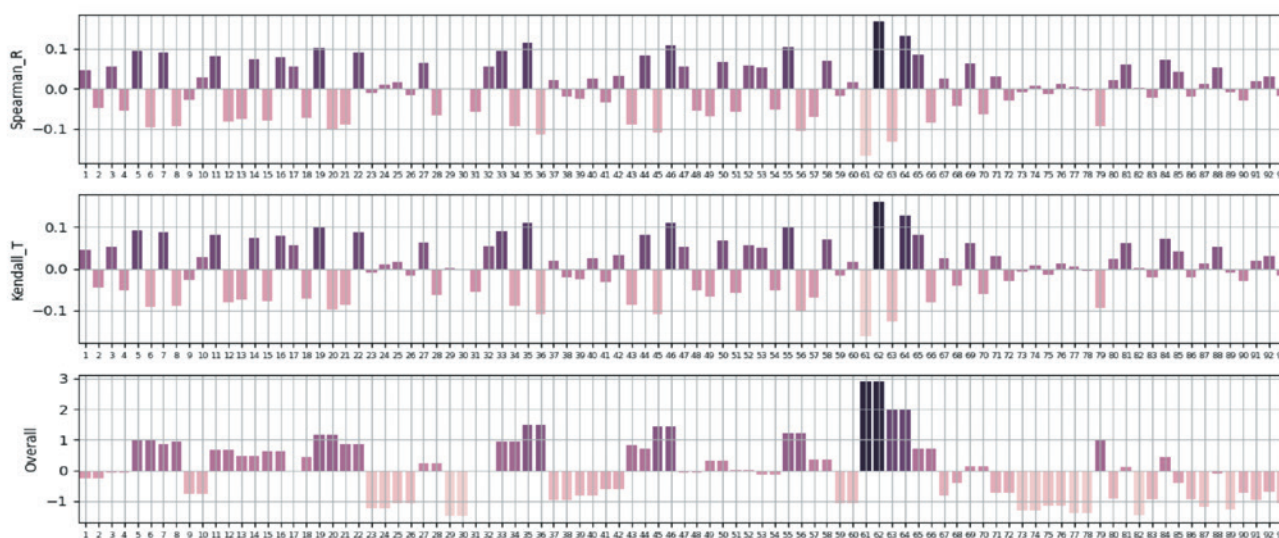


Рис. 1. Коэффициенты ранговой корреляции генов (баллов аллелей) с меткой класса индивидуумов (больные/здоровые) и комбинированная мера оценки их значимости

Fig. 1. Rank correlation coefficients of genes (allele scores) with the class label of individuals (patients/healthy) and a combined measure for assessing their significance

выше среднего по совокупности. Для наглядности эта мера представлена на рисунке 1 в стандартизованном виде, здесь условие отбора гена принимает вид: $Overall > 0$.

По данному условию прошло 44 аллеля, которые отмечены в таблице 2. Как видно из этой таблицы, 40 показателей — это аллельные варианты 20 генов, 3 аллеля — гена *HLADRBI** и одна делеция в полиморфном участке гена *CYP1A2* rs35694136. Для всех 20 генов показано разнонаправленное действие их аллелей (рис. 1: Spearman, Kendall) в отношении формирования ВПС. Для гена *HLADRBI** два аллеля 04 и 09 имели, предположительно, предикторное влияние на формирование ВПС.

На стадии разведочного анализа было произведено пробное обучение широкого набора классификаторов: метод ближайших соседей (K-Nearest Neighbors, KNN); метод опорных векторов (Support Vector Machines) с линейным ядром (LSVM) и полиномиальным ядром (PSVM); гауссовский процесс для классификации (Gaussian Process Classification, GPC); дерево решений (Classification and Regression Tree, CART); случайный лес (Random Forest, RF); нейронная сетевая модель в виде многослойного перцептрона (Multi Layer Perceptron, MLP); адаптивный бустинг (Adaptive Boosting, ABOOST); наивный байесовский классификатор (Naive Bayes Classifier, NBC); линейный бинарный классификатор (Linear Binary Classifier, LBC).

Модели обучались с настройками по умолчанию на общей для всех случайной обучающей и тестовой выборках с использованием всех аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов, которые были определены как информативные на первом этапе исследования (табл. 2).

Ввиду сильного дисбаланса (~1:2) численности классов больных и здоровых, их представительство в обучающих выборках выравнивалось — выбирались по 82 случайных индивидуума. На рисунке 2 представлены матрицы ошибок моделей на полной выборке — по главной диагонали указаны доли правильных классификаций, по обратной — доли ошибочных, под псевдонимом моделей в заголовках указана их средняя точность. Как видно из рисунка 2, отдельные модели даже без оптимизации демонстрируют хорошую точность по обоим классам.

Далее, в ходе вычислительного эксперимента с многократной генерацией обучающих выборок по описанной выше схеме, был получен набор лучших моделей — результирующие матрицы ошибок на полном наборе данных представлены на рисунке 3.

На следующем этапе был проведен повторный отбор аллелей по значимости из 44 отобранных ранее. Здесь преследовалась цель дальнейшего понижения размерности задачи путем отбраковки аллелей с использованием полученных лучших классификаторов. Чтобы оценить направленность или влияние аллелей на детерминирование формирования ВПС,

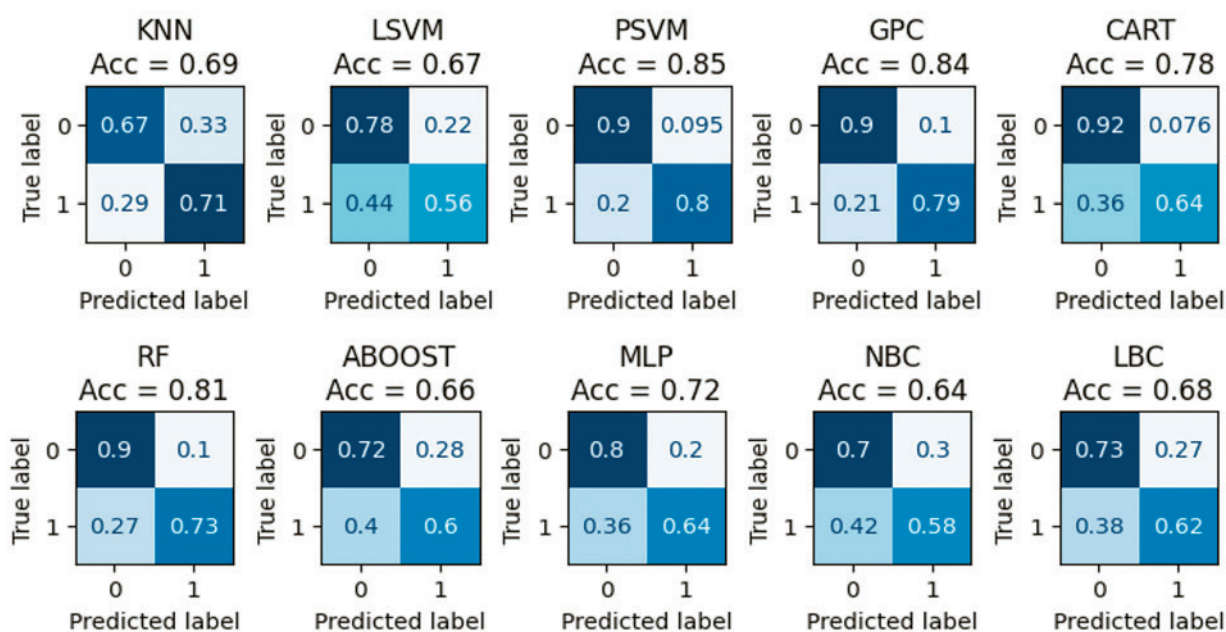


Рис. 2. Классификация полного набора пациентов по 44 генам: матрицы ошибок с нормировкой по истинному классу (True label)

Fig. 2. Results of training classifiers with default settings: confusion matrices normalized by true class (True label)

в нелинейных классификаторах использована известная мера — «важность при перестановке» (Permutation Importance) [22]. По упомянутому алгоритму для экземпляров моделей PSVM, GPC и RF были вычислены значимости аллелей. Как и ранее, для получения обобщенной оценки значимости *Overall*, частные оценки были просуммированы и приведены к стандартизированному виду. Полная картина представлена на рисунке 4.

В итоге в список значимых по условию *Overall*>0 вошли 17 аллелей: 5. *GSTPRS1871042C*; 6. *GSTPRS1871042T*; 7. *GSTPRS1695A*; 8. *GSTPRS1695G*; 19. *CYP1A2RS762551C*; 20. *CYP1A2RS762551A*; 21. *GATA6RS10454095C*; 22. *GATA6RS10454095T*; 35. *TREM1RS4711668T*; 36. *TREM1RS4711668C*; 43. *TLR1_RS5743551C*; 44. *TLR1_RS5743551T*; 61. *IL6RRS2228145C*; 62. *IL6RRS2228145A*; 63. *IL6RRS2229238C*; 64. *IL6RRS2229238T*; 65. *IL8RS4073A*.

Как видно из списка, в финальный отбор попали 9 пар аллелей, то есть 9 исследуемых генов, а также аллель гена *HLADRBI*01*. Для сокращенного по списку генов набора данных были обучены те же модели и построены матрицы ошибок, результат представлен на рисунке 5.

Линейные классификаторы показывали одни из худших результатов по точности на всех этапах, что на фоне хорошей точности лучших нелинейных моделей и при большом числе показателей подталкивает к мысли о наличии в анализируемых данных каких-либо структурных нелинейностей, например, типа XOR (The XOR problem) [25]. В основе такой сложной структуры данных, по всей видимости, лежит разнонаправленность исследуемых генов, детерминирующих метаболизм эндо- и ксенобиотиков, межклеточные взаимодействия, факторы транскрипции, врожденный и адаптивный иммунитет, с одной

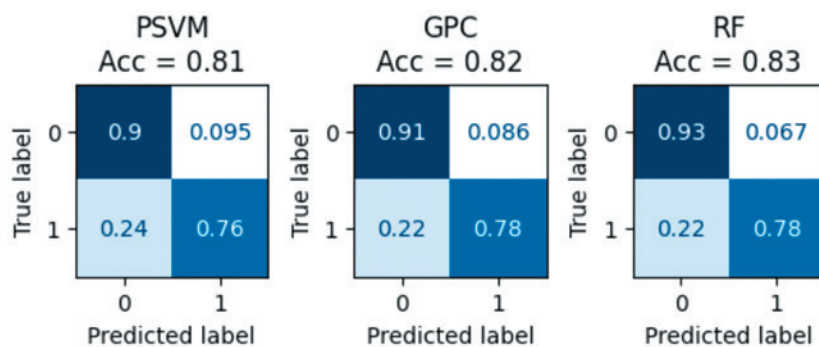


Рис. 3. Классификация полного набора пациентов по 44 генам: матрицы ошибок с нормировкой по истинному классу (True label)

Fig. 3. Classification of the full set of patients based on 44 genes: confusion matrices normalized by the true class (True label)

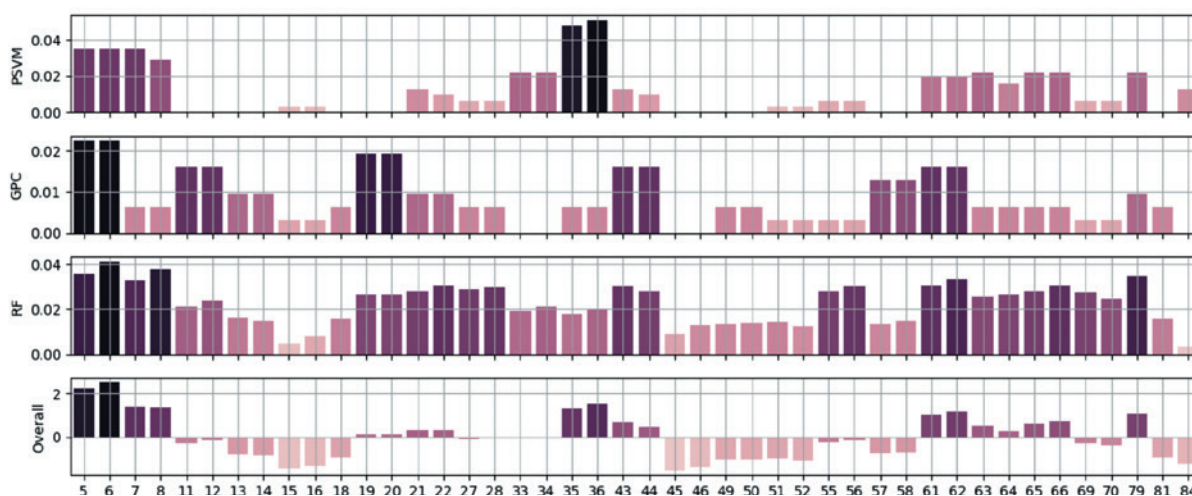


Рис. 4. Значимость аллелей в моделях по схеме Permutation Importance

Fig. 4. Importance of alleles in models according to the Permutation Importance scheme

стороны, и некоторый полиморфизм в рамках ВПС (дети с изолированными ДМПП, с изолированными ДМЖП, а также дети с сочетанием ДМПП и ДМЖП).

Единственный способ использовать линейные модели для существенно нелинейных данных — это генерация синтетических показателей, создающих новые измерения, в которых классы, возможно, окажутся линейно разделимыми. С этой идеей бы проведен численный эксперимент по обучению

логнормального классификатора по схеме 5-фолдовой кросс-валидации из уравновешенной выборки по 82 случайных представителя от обоих классов (больные и здоровые). Синтетические данные генерировались только из мультипликативных комбинаций по две, три и четыре аллели. На рисунке 6 представлены матрицы ошибок классификаторов, обученных на таких синтетических показателях при классификации полного набора данных.

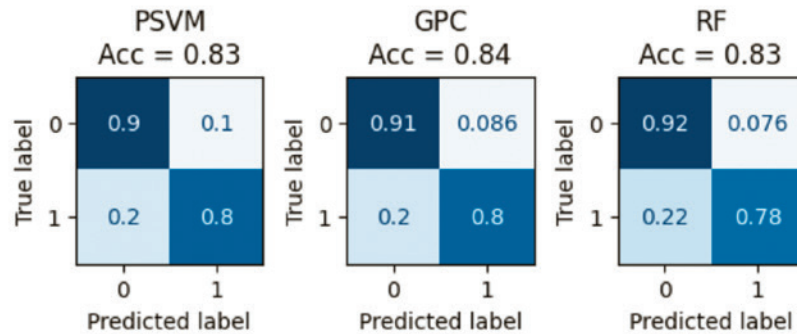


Рис. 5. Классификация полного набора пациентов по 19 генам: матрицы ошибок с нормировкой по истинному классу (True label)

Fig. 5. Classification of the full set of patients based on 19 genes: confusion matrices normalized by the true class (True label)

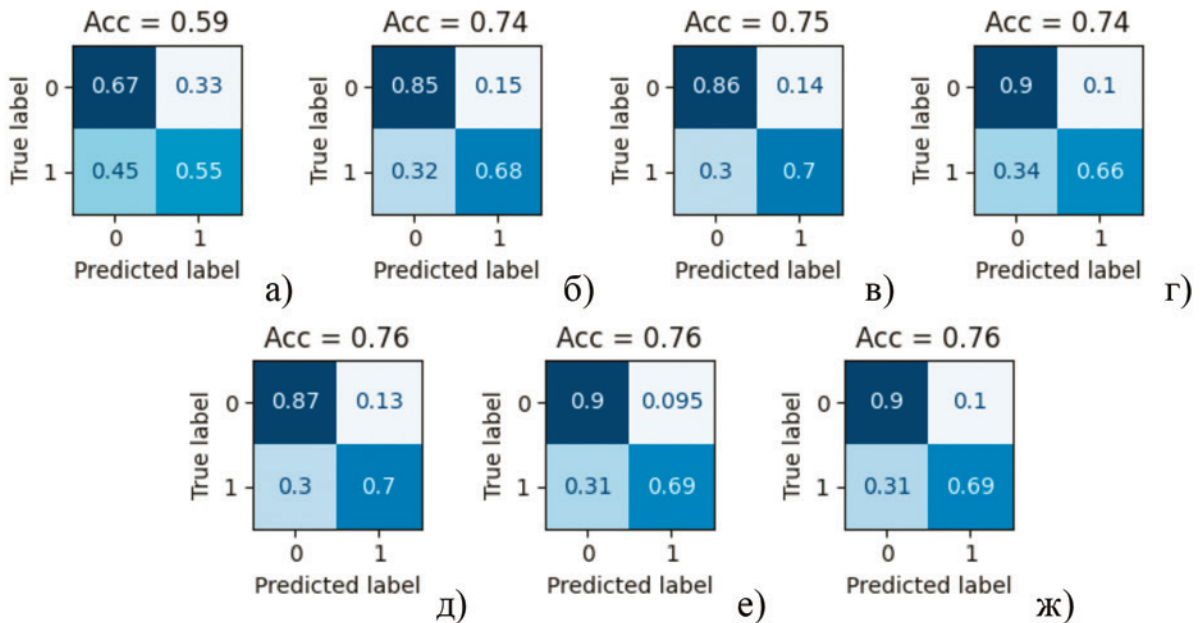


Рис. 6. Матрицы ошибок логнормального классификатора при разных составах мультипликативных синтетических показателей: а) один аллель от каждого гена — всего 10 показателей; б) комбинации по 2 (всего 45); в) комбинации по 3 (всего 120); г) комбинации по 4 (всего 210); д) комбинации по 2 и 3 (всего 165); е) комбинации по 3 и 4 (330); ж) комбинации по 2, 3 и 4 (всего 375)

Fig. 6. Confusion matrices of the log-normal classifier for different compositions of multiplicative synthetic indicators: а) one allele from each gene — 10 indicators in total; б) combinations of 2 (45 in total); в) combinations of 3 (120 in total); г) combinations of 4 (210 in total); е) combinations of 2 and 3 (165 in total); ф) combinations of 3 and 4 (330); г) combinations of 2, 3, and 4 (375 in total)

Для двух моделей — позитивные показатели (баллы аллелей) в логнормальном классификаторе и синтетические показатели — был выполнен ROC-анализ, представленный на рисунке 7. Обращает внимание следующее: результат обучения на всех 10 самых значимых генах (рис. 6, а, и 7, а) заметно хуже, чем результат обучения на полном наборе исходных данных (рис. 2, LBC), но этот результат, в свою очередь, заметно хуже любого, полученного на синтетических данных. Отсюда можно сделать вывод: либо в лучших по значимости генах остались «слепые» относительно целевого класса, либо действительно имеет место существенная нелинейность, поскольку даже сложные мультипликативные комбинации полностью ее не устранили.

Таким образом, исследование выявило 9 полиморфных участков генов, с вовлечением как мажорных, так и минорных аллелей, а также один аллель *HLADRB1*01*, которые могут принимать важное значение в формировании ВПС. В данном случае имеют место уникальные комбинации этих аллелей, своеобразные «генетические профили», которые четко разграничиваются нелинейными классификаторами по классу (дети с ВПС и условно-здоровые дети). Этими полиморфными участками генов оказались: *GSTP rs1871042*, *GSTP rs1695*, *CYP1A2 rs7622551*, *GATA6 rs10454095*, *TREM1 rs4711668*, *TLR1 rs5743551*, *IL6R rs2228145*, *IL6R rs2229238*, *IL8 rs4073*, *HLADRB1**.

Необходимо отметить, что в «генетических профилях», характерных для детей с ВПС, могут быть

любые аллели (мажорные и минорные) из этих од- нонуклеотидных точковых полиморфных участков генов, а аллель *HLADRB1*01* может как присут- ствовать, так и отсутствовать в них. Также крайне трудно описать характерные гаплотипы по этим полиморфным участкам генов для спорадических септальных ВПС без хромосомной патологии.

С учетом данных о характеристиках этих поли- морфных участков исследуемых генов, представлен- ных в таблице 1, можно сделать предварительное заключение о том, что в гаплотипы, ассоциированные с ВПС, входят мажорные аллели *GSTP rs1871042*, *GSTP rs1695*, *IL8 rs4073*, минорные аллели *CYP1A2 rs7622551*, *GATA6 rs10454095*, *TREM1 rs4711668*, *TLR1 rs5743551*, *IL6R rs2228145*, *IL6R rs2229238*, а аллель *HLADRB1*01* отсутствует. Причем только два полиморфных варианта этих генов кодируют *missens*-мутацию, приводящую к замене аминокисло- ты: *GSTP rs1695* и *IL6R rs2228145*. Соответственно, предположительный для ВПС гаплотип кодирует только мутацию (Asp358Val/Ala) в рецепторе к ин- терлейкину-6 (*IL6R rs2228145*). Тем самым, выявлены наиболее значимые полиморфные варианты генов, детерминирующих формирование ВПС. Эти данные указывают и на роль интерлейкина-6 и его рецептора в формировании септальных ВПС, а также в разви- тии иммунопатологических состояний у этих детей на этапах лечения и реабилитации порока сердца [26]. О значении мутаций в генах цитокинов при ВПС также неоднократно говорилось, в том числе и в ранее проведенных исследованиях [19, 26–28]. Известно,

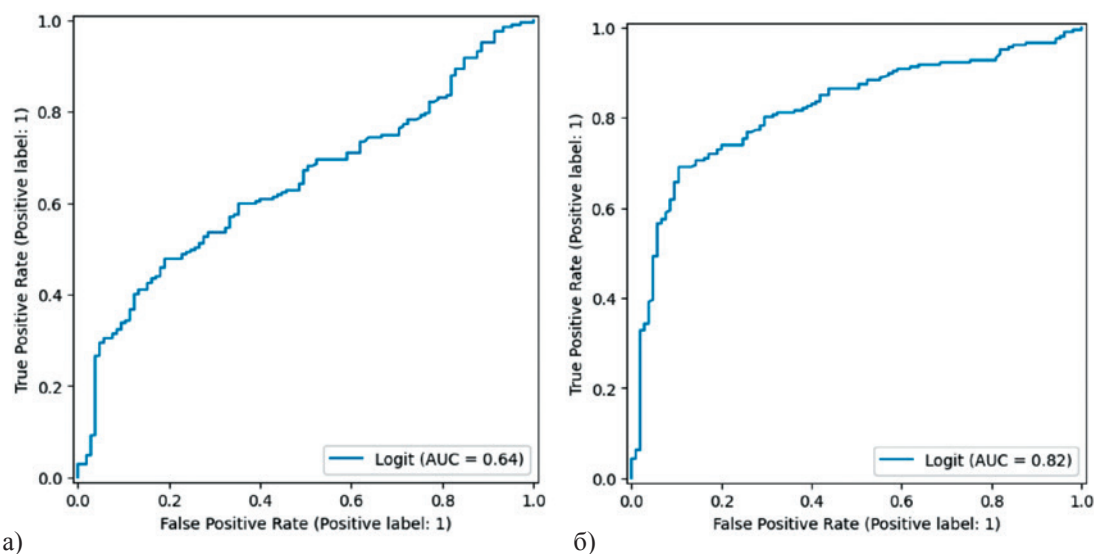


Рис. 7. ROC-кривая логнормального классификатора: а) обученного на 10 значимых генах; б) обученного на синтетических данных, составленных из мультипликативных комбинаций по 3 гена

Fig. 7. ROC curve of the log-normal classifier: а) trained on 10 significant genes; б) trained on synthetic data composed of multiplicative combinations of 3 genes

что рецепторы к цитокинам обладают плейотропным эффектом, через активирование большого количества внутриклеточных сигнальных путей [19]. Этим же эффектом обладает и рецептор к интерлейкину-6, который экспрессируется на прогениторных клетках сердечно-сосудистой системы с 5–7 недели гестации [29]. Дефицит передачи сигнала в эти клетки может быть ключевым в патогенезе ВПС. С другой стороны, увеличение несвязанного IL-6 может способствовать нарушению в цитокиновой сети и, как следствие, активации пироптоза, в том числе прогениторных клеток формирующейся сердечно-сосудистой системы. Показаны высокие концентрации интерлейкина-6 в пуповинной крови детей, родившихся с ВПС [30]. Этот феномен требует дальнейшего изучения.

Выводы:

1. Выделенные значимые гены и их отношения проявились как таковые на всех стадиях отбора и не противоречат современным представлениям о механизмах формирования ВПС; ими оказались: *GSTP rs1871042*, *GSTP rs1695*, *CYP1A2 rs7622551*, *GATA6 rs10454095*, *TREM1 rs4711668*, *TLR1 rs5743551*, *IL6R rs2228145*, *IL6R rs2229238*, *IL8 rs4073*, *HLADRBI**.

2. Предположительный для ВПС гаплотип содержит: минорные аллели *CYP1A2 rs7622551*, *GATA6 rs10454095*, *TREM1 rs4711668*, *TLR1 rs5743551*, *IL6R rs2228145*, *IL6R rs2229238* и кодирует мутацию (Asp358Val/Ala) в рецепторе к интерлейкину-6 (*IL6R rs2228145*).

3. Обнаружена сильная нелинейность в данных (баллах аллелей) по отношению к классам больных и здоровых, ввиду разностороннего действия продуктов этих генов на ВПС, которая не устраняется полностью даже при введении в обучающие данные синтетических показателей; это ставит под сомнение использование линейных моделей в практических приложениях.

4. Получены классификаторы типа случайного леса (RF), опорных векторов с полиномиальным ядром (PSVM) и гауссовских процессов для классификации (GPC) с хорошей точностью для диагностирования ВПС у новых пациентов, что может представлять интерес для прикладных исследований по созданию систем диагностирования.

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 основной темы ФНИ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России

№ 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонализированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов» (№ госрегистрации 122011900095-2 от 19.01.2022).

В части анализа данных работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий. Базовая тема: Информационные системы мониторинга и управления безопасностью социально-природно-техногенных систем, цифровые модели материалов и конструкций, автоматизации технологических процессов и мониторинга объектов техносферы (регистрационный номер ЕГИСУ НИОКТР — 125051306026-9).

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.

Список источников / References

1. Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(2):126–133. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1713>
2. Saperova EV, Vahlova IV. Congenital heart diseases in children: incidence, risk factors, mortality. *Current Pediatrics*. 2017;16(2):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i2.1713>
3. Xu J, Li Q, Deng L, et al. Global, regional, and national epidemiology of congenital heart disease in children from 1990 to 2021. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1522644. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1522644>
4. Официальный веб-сайт Европейского союза [Интернет]. Доступно по ссылке: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
5. Бокерия Л. А., Шаталова К. В. Детская кардиохирургия: руководство для врачей. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева; 2016. С. 864.
6. Bockeria LA, Shatalova KV. Pediatric cardiac surgery: a guide for physicians. Moscow: A. N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; 2016. 864 p. (In Russ.)

5. Checchia PA, Laussen PC. The cardiac intensive care unit perspective on hemodynamic monitoring of oxygen transport balance. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011;12(4):69–71. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182211d3d>
6. Suluba E, Shuwei L, Xia Q, Mwanga A. Congenital heart diseases: genetics, non-inherited risk factors, and signaling pathways. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2020;21:1–12. <https://doi.org/10.1186/s43042-020-0050-1>
7. Брайко О. П., Лазарев К. Ю., Полоников А. В. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма Val432Leu гена CYP1B1 и G590A гена NAT2 у детей с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013;5:52–55. <https://www.elibrary.ru/rbpfvp>
- Brayko OP, Lazarev KYu, Polonikov AV, et al. Molecular genetic analysis of the CYP1B1 gene Val432Leu and NAT2 gene G590A polymorphisms in children with isolated ventricular septal defect in the Krasnodar region. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2013;5:52–55. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/rbpfvp>
8. Лазарев К. Ю., Брайко О. П., Голубцов В. И. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов Val432Leu гена CYP1B1, G590A гена NAT2 и C3435T гена ABCB1 у детей с изолированным дефектом предсердной перегородки в Краснодарском крае. *Актуальные проблемы медицины.* 2013;23(18(161)):152–157. <https://www.elibrary.ru/rzvfqz>
- Lazarev KYu, Brayko OP, Golubtsov VI, et al. Molecular genetic analysis of the CYP1B1 gene Val432Leu, NAT2 gene G590A and ABCB1 gene C3435T polymorphisms in children with isolated atrial septal defect in the Krasnodar region. *Current Problems of Medicine.* 2013;23(18(161)):152–157. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/rzvfqz>
9. Швецов Я. Д., Лазарев К. Ю., Бушуева О. Ю. и др. Исследование ассоциации полиморфизма I462V гена CYP1A1 с развитием врожденного дефекта межжелудочковой перегородки сердца в Краснодарском крае. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2015;10(207):108–112. <https://elibrary.ru/uzcyxz>
- Shvetsov YaD, Lazarev KYu, Bushueva OYu, et al. Association study of the CYP1A1 gene I462V polymorphism with the development of congenital ventricular septal defect in the Krasnodar region. *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2015;10(207):108–112. (In Russ.) <https://elibrary.ru/uzcyxz>
10. Цепочкина А. В., Хуторная М. В., Шабалдин А. В., Понасенко А. В. Особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 TREM-1 у детей с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца. *Трансляционная медицина.* 2019;6(4):5–12. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-4-5-12>
- Tsepokina AV, Khutorная MV, Shabaldin AV, Ponasenko AV. The role of gene TREM-1 at children who have operation congenital heart diseases. *Translational Medicine.* 2019;6(4):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-4-5-12>
11. Li N, Kang H, Liu Z, et al. Association of maternal phthalates exposure and metabolic gene polymorphisms with congenital heart diseases: a multicenter case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):167. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06343-z>
12. Kukshal P, Joshi RO, Kumar A, et al. Case-control association study of congenital heart disease from a tertiary pediatric cardiac centre from North India. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):290. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04095-x>
13. Wu H, Wu H, He Y, et al. Functional characterization of GATA6 genetic variants associated with mild congenital heart defects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;641:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.12.004>
14. Ghosh P, Bhaumik P, Ghosh S, et al. Polymorphic haplotypes of CRELD1 differentially predispose Down syndrome and euploids individuals to atrioventricular septal defect. *American journal of medical genetics. Part A.* 2012;158A(11):2843–2848. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35626>
15. Helle E, Córdova-Palomera A, Ojala T, et al. Loss of function, missense, and intronic variants in NOTCH1 confer different risks for left ventricular outflow tract obstructive heart defects in two European cohorts. *Genet Epidemiol.* 2019;43(2):215–226. <https://doi.org/10.1002/gepi.22176>
16. Шабалдин А. В., Синицкая А. В., Шмулевич С. А. Роль генов цитокинов и Toll-подобных рецепторов в патогенезе врожденных пороков сердца. *Медицинская иммунология.* 2022;24(3):605–616. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROC-2488>
- Shabaldin AV, Sinitskaya AV, Shmulevich SA. Role of cytokine and Toll-like receptor genes in pathogenesis of inborn heart disease. *Medical Immunology.* 2022;24(3):605–616. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ROC-2488>
17. Шабалдин А. В., Цепочкина А. В., Шмулевич С. А., Понасенко А. В. Генетические предикторы sporadic врожденных пороков сердца у детей. *Молекулярная медицина.* 2022;20(1):53–58. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-01-09>, <https://elibrary.ru/mtweuj>
- Shabaldin AV, Tsepokina AV, Shmulevich SA, Ponasenko AV. Genetic predictors of sporadic congenital heart defects in children. *Molecular Medicine.* 2022;20(1):53–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-01-09>, <https://elibrary.ru/mtweuj>
18. Шабалдин А. В., Цепочкина А. В., Долгих О. В. и др. Комбинация аллелей HLA-DRB1 как фактор, вызывающий риски sporadic врожденных пороков сердца и врожденных пороков развития без хромосомных заболеваний. *Анализ риска для здоровья.* 2021;1:133–142. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.14.eng>
- Shabaldin AV, Tsepokina AV, Dolgikh OV, et al. Combination of HLA-DRB1 alleles as a factor causing risks of sporadic congenital heart defects and congenital malformations without chromosome diseases. *Health Risk Analysis.* 2021;1:133–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.1.14.eng>

19. Шабалдин А. В., Шмулевич С. А., Синицкая А. В., Замараев Р. Ю. Роль межгенных взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов в этиологии врожденных пороков сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3368. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3368>
- Shabaldin AV, Shmulevich SA, Sinitskaya AV, Zamaraev RYu. Role of intergenic interactions between cytokine and Toll-like receptor genes in the etiology of congenital heart defects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3368. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3368>
20. Электронный регистр пациентов с врожденным пороком сердца. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2015660991. Заявка № 2015617738 от 24.08.2015: опубликовано 14.10.2015 / Игишева Л. Н., Шабалдин А. В., Шмулевич С. А., Джун И. Е.
21. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. М.: Физматлит; 2006. 816 с.
- Kobzar AI. Applied mathematical statistics. For Engineers and Scientists. M.: Fizmatlit; 2006. 816 p. (In Russ.)
22. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*. 2001;45:5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>.
23. Vinge R, Mckelvey T. Understanding support vector machines with polynomial kernels // 27th European Signal Processing Conference (EUSIPCO), A Coruna, Spain, 02–06 September 2019. IEEE. 2023;230–231. <https://doi.org/10.23919/EUSIPCO.2019.8903042>
24. Yoshikawa Yu, Tomoharu I. Gaussian process regression with interpretable sample-wise feature weights. *IEEE transactions on neural networks and learning systems*. 2021;1–15. <https://doi.org/10.1109/TNNLS.2021.3131234>
25. Гольдберг Й. Нейросетевые методы в обработке естественного языка. М.: ДМК Пресс; 2019. 282 с.
- Goldberg Y. Neural network methods in natural language processing. M.: DMK Press; 2019. 282 p. (In Russ.)
26. Игишева Л. Н., Аникеенко А. А., Шмулевич С. А., Сизова И. Н. К вопросу комплексной оценки здоровья детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4S):42–50. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50>
- Igisheva LN, Anikeenko AA, Shmulevich SA, Sizova IN. To the issue of the health comprehensive assessment of children who underwent surgical correction of congenital heart diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4S):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50>
27. Atasoy Karakas L, Tugrul D, Sahin Uysal N, et al. Associations between IL-1 α , IL-1 β , TNF α , and IL-6 variations, and susceptibility to transposition of the great arteries. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):229. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02670-1>
28. Noor Islam D, Auliahadi S. Polymorphisms in congenital heart disease and extracardiac disorders. *Clin Chim Acta*. 2026;579:120693. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2025.120693>
29. Feng Y, Ye D, Wang Z, et al. The role of interleukin-6 family members in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818890. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.818890>
30. Clausen H, Friberg E, Lantering K, et al. Newborn screening for high-risk congenital heart disease by dried blood spot biomarker analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2418097. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.18097>

Информация об авторах:

Шабалдин Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пороков сердца ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово, Россия; старший научный сотрудник лаборатории моделирования геоэкологических систем (совместно с ИВЭП СО РАН) ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий», Новосибирск, Россия, weit2007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>;

Замараев Роман Юрьевич — кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории геоинформационного моделирования ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий», Новосибирск, Россия, zamaraev@ict.sbras.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4822-4794>;

Синицкая Анна Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово, Россия, annacerokina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>;

Халивопуло Иван Константинович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии № 2 ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово, Россия, halivopulo@mail.ru;

Кобзев Максим Валерьевич — клинический ординатор по детской кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово, Россия, kobzev.maksim@gmail.com;

Шкитин Ян Владимирович — клинический ординатор ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия, yanshkitin1998@mail.ru;

Шабалдина Елена Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия, weit@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>;

Игишева Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории пороков сердца ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово, Россия, igisheva@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7102-3571>.

Вклад авторов:

Замараев Р. Ю. — концепция и дизайн работы, написание статьи, статистическая обработка, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Шабалдин А. В. — концепция и дизайн работы, написание статьи, статистическая обработка, утверждение окончательного варианта статьи; Игишева Л. Н. — концепция и дизайн работы, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Сеницкая А. В. — сбор и анализ данных, иммуногенетические исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Халивопуло И. К. — сбор и анализ данных, иммуногенетические исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Кобзев М. В. — сбор и анализ данных, иммуногенетические исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Шкитин Я. В. — сбор и анализ данных, иммуногенетические исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Шабалдина Е. В. — сбор и анализ данных, иммуногенетические исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors information:

Andrey V. Shabaldin, MD, DSc, Professor, Leading researcher at the Laboratory of Heart Diseases of the Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Kemerovo, Russia; senior researcher at the Laboratory for Modeling Geo-Ecological Systems (with the IVEP SB RAS) Federal State Budgetary Institution Federal Research Center for Information and Computing Technologies, Novosibirsk, Russia, weit2007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>;

Roman Yu. Zamaraev, PhD in Technical Sciences, Senior Researcher at the laboratory of geoinformation modeling of the Federal State Budgetary Institution Federal Research Center for Information and Computing Technologies, Novosibirsk, Russia, zamaraev@ict.sbras.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4822-4794>;

Anna V. Sinitskaya, PhD in Biological Sciences, Researcher at the laboratory of genomic medicine of the Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Kemerovo, Russia, annacepokina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>;

Ivan K. Khalivopulo, MD, PhD, Head of the department of cardiac surgery No. 2 of the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Kemerovo, Russia, halivopulo@mail.ru;

Maksim V. Kobzev, Resident in pediatric cardiology the Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Kemerovo, Russia, kobzev.maksimus@gmail.com;

Yan V. Shkitin, Clinical resident of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia, yanshkitin1998@mail.ru;

Elena V. Shabaldina, MD, DSc, Associate Professor, Head of the department of otorhinolaryngology, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russia, weit@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>;

Lyudmila N. Igisheva, MD, DSc, Associate Professor, Leading researcher at the Laboratory of Heart Defects, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Kemerovo, Russia, igisheva@kemcardio.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7102-3571>.

Contribution of the authors:

Zamaraev R. Yu. — the concept and work design, article writing, statistical processing, editing, approval of the final version; Shabaldin A. V. — the concept and work design, statistical processing, approval of the final version; Igisheva L. N. — the concept and work design, editing, approval of the final version; Sinitskaya A. V. — data collection and analysis, immunogenetic studies, approval of the final version; Halivopulo I. K. — data collection and analysis, immunogenetic studies, approval of the final version; Kobzev M. V. — data collection and analysis, immunogenetic studies, approval of the final version; Shkitin Ya. V. — data collection and analysis, immunogenetic studies, approval of the final version; Shabaldina E. V. — data collection and analysis, immunogenetic studies, approval of the final version.

Поступила в редакцию / Received: 17.09.2024

Принята к публикации / Accepted: 20.03.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.13-005.4-07-08:577.22
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-31-41>

Модифицирование тайтина как потенциальный метод лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Ю. А. Вахрушев, А. А. Багандов, Е. А. Лясникова, А. А. Костарева

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

Контактная информация:
Вахрушев Юрий Алексеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-
Петербург, Россия, 197341.
E-mail: thevakhr@gmail.com

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является многофакторным состоянием с различными патофизиологическими причинами и морфологическими проявлениями, что во многом обуславливает применение терапевтических подходов, адаптированных к клиническому фенотипу пациента. В последние годы ХСНсФВ все более активно замещает хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и представляет собой не менее тяжелое состояние, снижающее качество жизни пациентов наравне с ХСНнФВ. В настоящее время ХСНсФВ страдает около 9 % людей старше 60 лет, а выживаемость в течение 5 лет при этой форме ХСН составляет около 35 %. Современный набор лекарственных препаратов для коррекции проявлений ХСНсФВ достаточно ограничен. Одним из возможных решений является воздействие на процессы модификации и, как следствие, механические свойства тайтина — одного из основных белков саркомера мышечной ткани. На данный момент ведутся активные исследования по разработке и использованию препаратов, влияющих на модифицирование тайтина, а также их доклинические и клинические испытания. В обзоре рассматриваются структура и процессы модификации (преимущественно — фосфорилирования) тайтина, различные сигнальные пути, патологии которых ассоциированы с развитием ХСНсФВ, а также данные исследований по применению препаратов, воздействующих на эти сигнальные пути, у животных и людей. Приводятся результаты анализа отечественной и зарубежной литературы, опубликованной в период с 2000 по 2026 гг. на платформах PubMed, Elsevier, Google Scholar и др. Текущие данные свидетельствуют о том, что воздействие на модифицирование тайтина является потенциально эффективным методом для лечения хронической сердечной недостаточности, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области для поиска новых фармакологических решений и введения их в клиническую практику с целью персонализированного лечения синдрома ХСНсФВ.

Ключевые слова: антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы фосфодиэстеразы, полиламинин, тайтин, фосфорилирование, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Вахрушев Ю.А., Багандов А.А., Лясникова Е.А., Костарева А.А. Модифицирование тайтина как потенциальный метод лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):31–41. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-31-41>; <https://elibrary.ru/DGGYWQ>

©Вахрушев Ю.А., Багандов А.А., Лясникова Е.А., Костарева А.А., 2026



Titin modification as a potential treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction

Yuri A. Vakhrushev, Abdulkadir A. Bagandov,
Elena A. Lyasnikova, Anna A. Kostareva

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:

Yuri A. Vakhrushev,
V. A. Almazov NMRC,
Akkuratova str., 2, St. Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: thevakhr@gmail.com

Abstract

Chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF) is a multifactorial condition with various pathophysiological causes and morphological manifestations, which largely determines the use of therapeutic approaches adapted to the patient’s clinical phenotype. In recent years, CHF has been increasingly replacing chronic heart failure with a reduced ejection fraction (CHFrEF), and is an equally serious condition that reduces the quality of life of patients on a par with CHFrEF. Currently, CHFpEF affects approximately 9 % of individuals over the age of 60, and the 5-year survival rate for this form of heart failure is roughly 35 %. The contemporary pharmacological armamentarium for managing CHFpEF symptoms remains notably limited. One promising therapeutic avenue involves targeting the modification processes — and consequently the mechanical properties — of titin, a major protein of the muscle sarcomere. Active research is currently underway on the development and application of agents that influence titin modification, with ongoing preclinical and clinical trials. This review examines the structure and post-translational modification (predominantly phosphorylation) of titin. It also explores the various signaling pathways whose dysregulation is associated with CHFpEF pathogenesis, as well as data from studies investigating drugs that target these pathways in both animal models and human subjects. The review presents an analysis of domestic and international literature published between 2000 and 2026, sourced from platforms including PubMed, Elsevier, and Google Scholar. Current evidence indicates that modulating titin modification is a potentially effective strategy for treating chronic heart failure. These findings underscore the need for further investigation in this field. The ultimate goal is to identify novel pharmacological solutions and integrate them into clinical practice to enable personalized management of CHFpEF syndrome.

Keywords: antisense oligonucleotides, chronic heart failure, phosphodiesterase inhibitors, phosphorylation, polyaminin, titin

For citation: Vakhrushev YuA, Bagandov AA, Lyasnikova EA, Kostareva AA. Titin modification as a potential treatment for chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Translational Medicine*. 2026;13(1):31–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-31-41>; <https://elibrary.ru/DGGYWQ>

Список сокращений: мГЦ — мембраносвязанная гуанилатциклаза, НУП — натрийуретический пептид, ПК-А — протеинкиназа А цАМФ-зависимая, ПК-С — протеинкиназа С, ПК-G — протеинкиназа G, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, Сак/Вал — сакубитрил/валсартан, ФВ — фракция выброса, ФДЭ — фосфодиэстераза, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, Ig-домены — иммуноглобулиновые домены, NRG-1 — нейрегулин-1, P13K — фосфоинозитид-3-киназа.

Распространенность хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) составляет около 15–50 % всех случаев сердечной недостаточности, и на протяжении последних 20 лет этот процент постоянно растет [1–3]. В последние годы ХСНсФВ все более активно заменяет собой хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), характеризуется значительной заболеваемостью и смертностью, снижает качество жизни пациентов наравне с ХСНнФВ. В настоящее время ХСНсФВ страдает около 9 % людей старше 60 лет, а выживаемость в течение 5 лет при этой форме ХСН составляет около 35 % [4].

ХСНсФВ — это клинический синдром, характеризующийся признаками и симптомами сердечной недостаточности из-за повышенного давления наполнения левого желудочка, при нормальной или почти нормальной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ ≥ 50 %). Наряду с этим ХСНсФВ отличается выраженным повышением уровня натрийуретических пептидов (НУП), наличием гипертрофии ЛЖ и/или увеличением левого предсердия, а также диастолической дисфункцией. ХСНсФВ рассматривается как гетерогенный по этиологии клинический синдром, на развитие и прогрессирование которого влияет множество сопутствующих состояний. Доказанность фармакотерапии больных ХСНсФВ остается ограниченной, а поиск эффективного патогенетически обоснованного медикаментозного лечения пациентов с этим фенотипом сердечной недостаточности продолжается. На сегодняшний день лишь ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (в Российской Федерации — эмпа-/дапаглифлозин) показали свою эффективность у лиц с ХСНсФВ в отношении снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [5, 6]. Наряду с применением этой группы препаратов наиболее эффективным методом улучшения клинических результатов может быть

терапия, адаптированная к клиническому профилю каждого пациента с ХСНсФВ [3].

Исследования ХСНсФВ, проводившиеся в последние десятилетия, позволили интерпретировать данное состояние не просто как диастолическую дисфункцию левого желудочка, а как мультиорганный синдром, являющийся следствием различных заболеваний, таких как ожирение, диабет, артериальная гипертензия и др., которые приводят к развитию микроуровневого системного воспаления, поражающего все органы и ткани, в том числе и миокард [4]. Системное воспаление и изменение структуры и жесткости миокарда могут отражать различные патофизиологические механизмы, основными из которых являются:

1. Провоспалительная сигнализация, вызванная метаболической нагрузкой;
2. Провоспалительная и фибротическая сигнализация, вызванная гемодинамической нагрузкой;
3. Модификация и изменение структуры белка тайтина;
4. Гомеостаз коллагена в миокарде;
5. Взаимодействие между гемодинамической нагрузкой, внеклеточным матриксом и кардиомиоцитами;
6. Накопление деградированных белков в миокарде.

Одним из характерных патофизиологических признаков ХСНсФВ является повышение пассивной диастолической жесткости миокарда, возникающее из-за увеличения жесткости кардиомиоцитов вследствие изменений в структуре белка тайтина, эластические свойства которого определяют механические свойства миокарда [7]. В данном обзоре мы остановимся на влиянии модификаций и изменений структуры белка тайтина на жесткость и функциональное состояние миокарда, а также на потенциальных методах влияния на данные процессы и использовании этого в клинических целях.

Тайтин — самый крупный белок человеческого организма, имеющий молекулярную массу 3,700 кДа и состоящий из 27,000–30,000 аминокислот [8]. Тайтин является одним из основных компонентов саркомера — структурно-функциональной единицы миофибрилл мышечной ткани, включая скелетную и сердечную мускулатуру [8, 9]. Он находится в саркомере на участке от Z-линии до M-линии и включает 4 структурно-функциональные области:

1. N-концевой участок в структуре Z-диска, включающий 7 иммуноглобулиновых доменов (Ig-доменов);
2. Область I-зоны, включающая: несколько Ig-доменов; специфичный для сердечной изоформы тайтина N2B-домен или специфичный для скелетной

изоформы тайтина N2A-домен; область среднего Ig-домена и домен PEVK (домен, богатый пролином (P), глутаматом (E), валином (V) и лизином (K));

3. Область А-зоны, включающая в основном Ig-домены и домены фибронектина типа III (FN-III);

4. С-концевой участок в области М-линии, включающий Ig-домены и тайтин-киназный домен [8–10].

Альтернативный сплайсинг гена *TTN* обеспечивает основу для образования многочисленных изоформ тайтина с различной молекулярной массой. Большинство процессов дифференциального сплайсинга приходится на средние Ig-домены и PEVK-домен в области I-зоны [11]. Выделяют 3 основные изоформы тайтина, различающиеся строением специфичного домена в области I-зоны: N2A, N2BA и N2B. N2A-изоформа экспрессируется в скелетных мышцах и дает множество мышечно-специфичных вариантов сплайсинга. В сердце экспрессируются изоформы N2BA и N2B, различающиеся строением и физическими свойствами. N2BA-изоформа более крупная, длинная и менее жесткая, содержит больше Ig-доменов и более длинный PEVK-домен; на ее долю приходится около 35 % тайтина миокарда. N2B-изоформа более короткая, меньшая по размеру и более жесткая, на ее долю приходится около 65 % тайтина [12, 13]. Тайтин обеспечивает структурную поддержку и целостность миофибриллы и саркомера в процессе мышечного сокращения, а также пассивную эластичность мышц и их расслабление. Он обеспечивает развитие внутриклеточной пассивной силы при растяжении мышечных волокон, препятствующей дальнейшему удлинению [14]. Учитывая большое значение тайтина в функционировании мышечной ткани, в последнее время активно исследуется влияние различных посттрансляционных модификаций на структуру и механические свойства тайтина. Наиболее изученным типом посттрансляционной модификации тайтина является фосфорилирование [15].

Молекула тайтина содержит тысячи потенциальных сайтов фосфорилирования, однако наиболее изучено влияние на структуру тайтина фосфорилирование по сайтам, расположенным в N2B- и PEVK-доменах [14, 16]. Фосфорилирование тайтина по различным сайтам по-разному влияет на изменение его жесткости и на биомеханику миокарда в целом. Так, фосфорилирование N2B-домена тайтина увеличивает длину данного участка и уменьшает пассивную жесткость миокарда, в то время как фосфорилирование PEVK-домена уменьшает длину этой области и вызывает увеличение пассивной жесткости миокарда [17]. Фосфорилирование тайтина может происходить под действием нескольких основных киназ: цАМФ-зависимая протеинкиназа А (ПК-А),

цГМФ-зависимая протеинкиназа G (ПК-G), СаМКП (кальций-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II типа) и, предположительно, ERK-2 (Extracellular Signal-Regulated Kinase 2), — которые катализируют фосфорилирование тайтина в области N2B-домена. Под действием Ca²⁺-зависимой протеинкиназы С (ПК-С) может происходить фосфорилирование тайтина в области PEVK-домена [17].

В последние годы в ряде исследований сообщалось об изменениях фосфорилирования тайтина как о механизме патогенеза при заболеваниях миокарда, в частности, при различных кардиомиопатиях, а также в экспериментальных животных моделях с различными формами индуцированной сердечной патологии [15]. Показано, что в патологически измененной ткани миокарда активность ПК-А и ПК-G обычно снижена, в то время как активность ПК-С и СаМКП наоборот повышена. Недостаточная активность ПК-А и ПК-G приводит к снижению степени фосфорилирования N2B-домена и уменьшению длины данной области, что в совокупности с увеличением степени фосфорилирования PEVK-домена на фоне повышения активности ПК-С приводит к увеличению пассивного натяжения тайтина и повышению диастолической жесткости саркомера [18–21]. Такие изменения в активности внутриклеточных протеинкиназ могут быть ассоциированы с различными сигнальными путями, наиболее значительными из которых являются сигнальные пути, связанные с растворимой гуанилатциклазой (рГЦ) и мембранной гуанилатциклазой (мГЦ). В качестве лигандов для активации данных ферментов выступают NO и НУП (рис. 1).

Связанные с инсулином сигнальные пути в большей степени играют роль в развитии ХСН у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Так, в саркомере кардиомиоцитов у больных сахарным диабетом наблюдается значительное снижение фосфорилирования N2B-домена в результате уменьшения экспрессии рГЦ и активности ПК-G и в то же время — значительное увеличение фосфорилирования PEVK-домена в результате повышения активности ПК-С [21]. Такие изменения в конечном счете приводят к повышению тайтин-зависимого пассивного напряжения миокарда и развитию ХСНсФВ на фоне сахарного диабета, вызывающего нарушения в инсулинзависимой передаче сигналов.

В качестве потенциального средства для лечения ХСНсФВ, вызванной сахарным диабетом, в последние годы в эксперименте рассматривается нейрегулин-1 (NRG-1) — кардиоактивный фактор роста, воздействующий на рецептор эпидермального фактора роста, который аналогично инсулиновому рецептору вызывает запуск внутриклеточных PI3K- и MAPK-сигнальных каскадов [22, 23].

В исследованиях на мышинных моделях с сахарным диабетом и ХСН было обнаружено снижение активности ПК-С и снижение фосфорилирования тайтина в области PEVK-домена в результате применения NRG-1. При этом использование NRG-1 привело к повышению активности в кардиомиоцитах ПК-А и ПК-Г и восстановлению нормального уровня фосфорилирования тайтина в области N2B-домена. Однако стоит отметить, что использование NRG-1 на мышинных моделях без сахарного диабета никак не влияло на активность ПК-А, ПК-С и ПК-Г [21]. В экспериментах по применению NRG-1 у животных с индуцированным сахарным диабетом наблюдалось снижение конечно-диастолического давления ЛЖ [21]. Таким образом, NRG-1 показывает способность эффективно модулировать активность внутриклеточных протеинкиназ, а значит, и свойства тайтина в кардиомиоцитах, и, соответственно, посредством этого благотворно воздействовать на миокард при ХСН, в патогенезе которой существенную роль играют нарушения углеводного обмена [23]. Это делает его потенциально полезным средством для лечения ХСНсФВ у больных сахарным диабетом, однако небольшое количество данных обо всех эффектах NRG-1 не позволяет сделать однозначного вывода и требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Другим классом лекарственных средств для лечения ХСНсФВ, связанной с активацией R3K-сигнального пути, являются стимуляторы рГЦ, такие

как риоцигуат и верицигуат. Действие стимуляторов рГЦ направлено как на прямую стимуляцию фермента, что приводит к увеличению продукции цГМФ, так и на сенсбилизацию рГЦ к NO, что позволяет поддерживать рГЦ в активной форме [24, 25]. Стимуляторы рГЦ связываются и с восстановленной (содержащей гем), и с окисленной (свободной от гема) формой рГЦ, приводя к увеличению образования цГМФ. В международном рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы VICTORIA верицигуат приводил к снижению смертности из-за сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализаций по причине сердечной недостаточности при добавлении к стандартной терапии пациентам с ХСНсФВ и недавним эпизодом декомпенсации [26]. В то же время исследование SOCRATES-PRESERVED не выявило существенного влияния на смертность и частоту госпитализаций у пациентов с ХСНсФВ. Однако применение верицигуата было связано с улучшением переносимости физической нагрузки и самочувствием пациентов по прошествии трех месяцев наблюдения. Более позднее исследование VITALITY-HFrEF продемонстрировало отсутствие различий в показателях качества жизни и дистанции, пройденной за 6 минут. Эти противоречивые данные могут быть связаны с гетерогенностью выборки больных с ХСНсФВ, высокой представленностью «хрупких» пациентов, в частности, участвовавших в исследовании, а также коротким периодом наблюдения [27].

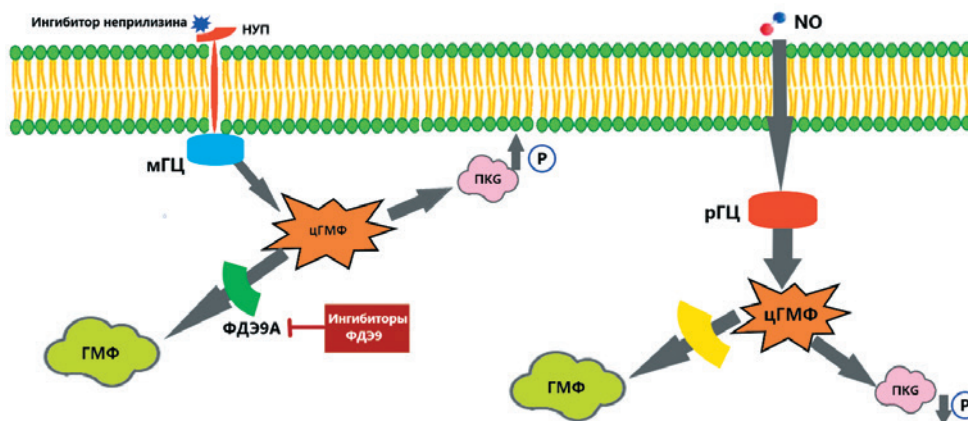


Рис. 1. Функции растворимой ГЦ и мембранной ГЦ

Примечания: ГТФ — гуанозинтрифосфат, ГМФ — гуанозинмонофосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, мГЦ — мембранная гуанилатциклаза, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, ФДЭ — фосфодиэстераза, ПКГ — протеинкиназа G, NO — оксид азота, НУП — натрийуретический пептид.

Fig. 1. Functions of soluble GC and membrane GC

Notes: GTP — guanosine triphosphate, GMF — guanosine monophosphate, cGMP — cyclic guanosine monophosphate, mGC — membrane guanylate cyclase, sGC — soluble guanylate cyclase, PDE — phosphodiesterase, PKG — protein kinase G, NO — nitric oxide, NUP — natriuretic peptide.

Помимо сигнальных путей, связанных с NO, на активность внутриклеточных протеинкиназ могут влиять сигнальные пути, запускаемые НУП. Они воздействуют на рецепторы мембраносвязанной гуанилатциклазы (мГЦ) и тем самым повышают концентрацию внутриклеточного цГМФ, который вызывает активацию ПК-G [28]. За счет каскада НУП-мГЦ-цГМФ-ПК-G натрийуретические пептиды ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, повышают натрийурез, вызывают вазодилатацию, оказывают на сердце антигипертрофический и антифибротический эффекты [29].

Однако при развитии ХСН могут происходить нарушения в каскаде НУП-мГЦ-цГМФ-ПК-G, приводящие к снижению концентрации цГМФ в клетке и инактивации ПК-G. При ХСНсФВ в клетках миокарда на фоне снижения концентрации цГМФ и активности ПК-G, возникающих из-за микрососудистого воспаления и разрежения, наблюдается снижение степени фосфорилирования N2B-доменов тайтина [30]. Это вызывает повышение жесткости миокарда и снижение его растяжимости, что в результате приводит к устойчивому повышению давления наполнения левого желудочка и способствует плохой переносимости увеличения объема при ХСНсФВ [4]. Снижение концентрации цГМФ и уменьшение активности ПК-G в клетках может быть вызвано двумя основными факторами: нарушением поступления сигнала из-за недостатка НУП или повышенной скоростью распада цГМФ в клетке.

В первом случае одной из причин развития недостатка НУП может быть высокая активность неприлизина. Неприлизин — металлопротеаза, специфически расщепляющая вазоактивные пептиды, в том числе НУП, вызывая их деградацию и блокируя их физиологическое действие [31]. Одним из общепринятых фармакологических подходов лечения, прежде всего ХСНсФВ, на данный момент является использование ингибитора неприлизина в сочетании с антагонистом рецептора ангиотензина II. Ингибитор неприлизина (сакубитрил) снижает его активность и тем самым повышает концентрацию НУП за счет предотвращения его деградации [31]. Ингибирование неприлизина вызывает повышение активности НУП и, как следствие, ПК-G, обеспечивающей фосфорилирование тайтина в области N2B-домена. При этом ингибирование рецептора ангиотензина II блокирует проведение сигналов, вызывающих активацию ПК-C, что снижает степень фосфорилирования тайтина в области PEVK-домена и благотворно влияет на состояние миокарда. В исследованиях на мышцах с сахарным диабетом было продемонстрировано усиление НУП-мГЦ-цГМФ-ПК-G-сигналинга, увеличение фосфорилирования N2B-домена тайтина, снижение диастолической

жесткости левого желудочка и улучшение диастолической функции сердца, что свидетельствует о потенциальной эффективности применения комбинации Сакубитрил/Валсартан (Сак/Вал) для лечения ХСНсФВ [31].

Другой причиной снижения концентрации цГМФ и активности ПК-G в ткани миокарда пациентов с ХСН является повышенная скорость распада цГМФ, возникающая в результате повышенной экспрессии и функциональной активности фосфодиэстеразы 9 (ФДЭ9), специфически расщепляющей внутриклеточный цГМФ до ГМФ, что в конечном счете вызывает снижение активности ПК-G [32]. В данном случае одними из наиболее изученных и применяемых в клинической практике средств являются ингибиторы фосфодиэстераз, среди которых основными являются милринон/левосимендан (ингибитор ФДЭ3) и силденафил (ингибитор ФДЭ5). Действие милринона опосредовано влиянием на ионные каналы и концентрацию Ca^{2+} внутри клетки, при этом исследований о его влиянии на фосфорилирование тайтина не проводилось. Большой интерес с точки зрения влияния на фосфорилирование тайтина представляют препараты типа силденафила (ингибиторы ФДЭ5), а также привлекающие в последние годы внимание ингибиторы ФДЭ9, чье действие опосредовано изменением внутриклеточной концентрации цГМФ и активности ПК-G. Одной из целевых мишеней лечения ХСНсФВ, исходя из вышеизложенного, является уровень внутриклеточного цГМФ, сниженный в миокарде при данной патологии. Препараты, способные приводить к повышению внутриклеточного цГМФ, могут воздействовать в основном на 2 сигнальных пути: NO-pГЦ-ФДЭ5 (ФДЭ5) и НУП-мГЦ-ФДЭ9 (ФДЭ9) (рис. 2) [4].

Однако исследования по изучению изменения концентрации внутриклеточного цГМФ в ответ на воздействие на сигнальный путь NO-pГЦ-ФДЭ5 не продемонстрировали заметной эффективности [33]. В то же время влияние на сигнальный путь НУП-мГЦ-ФДЭ9 оказалось более успешным. Так, исследования по применению ингибитора неприлизина в составе Сак/Вал, воздействующего на сигнальный путь НУП-мГЦ-ФДЭ9, показали достижение положительных результатов у пациентов с ФВ ЛЖ $< 57\%$ [34]. Учитывая вышеизложенное, использование данного пути может обеспечить устойчивое изменение степени фосфорилирования тайтина, что, в свою очередь, может оказаться полезным в лечении ХСНсФВ. В то же время в клинической практике место Сак/Вал в терапии ХСНсФВ продолжает обсуждаться. Недавний объединенный анализ исследований PARAGON и PARAGLIDE показал значительное снижение смертности или

госпитализаций у пациентов, получавших Сак/Вал, по сравнению с приемом только валсартана, с большей пользой у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 60\%$ [27].

В настоящее время активно изучается применение ингибиторов ФДЭ9, одним из которых является CRD-733. В исследованиях по применению CRD-733 на мышинных моделях с ХСН было установлено, что его использование улучшает функцию левого желудочка и конечно-диастолическое давление левого желудочка, а также обращает вспять ключевые признаки сердечной недостаточности, включая гипертрофию и дисфункцию ЛЖ, дилатацию левого предсердия и отек легких после перегрузки давлением [35].

Другой ингибитор ФДЭ9 — PF-9613 — также показал положительные результаты при применении на мышинных моделях с гипертрофией миокарда, развившейся на фоне создания поперечной аортальной констрикции. У мышей, которым вводился PF-9613, масса левого желудочка снижалась чуть сильнее, чем у мышей, получавших силденафил [36]. В другом исследовании было показано, что использование ингибитора ФДЭ9 — С33(S) — предотвращало развитие гипертрофии миокарда и замедляло развитие сердечной недостаточности. При этом концентрация цГМФ увеличивалась почти в 3–4 раза [37].

При использовании ингибитора ФДЭ9 — PF-04447943 — в исследовании сердечной недостаточности на мышинных моделях Hamdani и соавторы выявили снижение жесткости и улучшение расслабления

левого желудочка, а также дилатацию коронарных сосудов [38]. В свою очередь Scott и коллеги (2019) получили данные, свидетельствующие о восстановлении активности НУП, выделяемого предсердиями, улучшении общего состояния гемодинамики и почек на фоне применения PF-04749882 на моделях овец с сердечной недостаточностью [39, 40].

Изучение действия и кардиопротективной эффективности двух новых ингибиторов ФДЭ9 — KR-39526 и KR-39582 — на мышинной модели гипертрофии миокарда, вызванной гипертензией, продемонстрировало мощную ингибирующую активность и высокую селективность данных соединений. В результате наблюдалось повышение внутриклеточного уровня цГМФ и снижение степени гипертрофии и фиброза миокарда [41].

Второй этап рандомизированного исследования по применению CRD-740 у пациентов с ХСНнФВ, проведенного Udelson и соавторами (2026), показал положительные результаты: прием ингибитора ФДЭ9 в дополнение к стандартному лечению, включая Сак/Вал, хорошо переносился пациентами и приводил к повышению уровня цГМФ в плазме и моче, что в конечном счете обеспечивало активацию сигнального пути НУП-мГЦ-цГМФ-ПК-G [42].

Еще одной посттрансляционной модификацией, которой подвергается тайтин, является окисление остатков цистеина, многие из которых находятся в структурно консервативных положениях в Ig-доменах

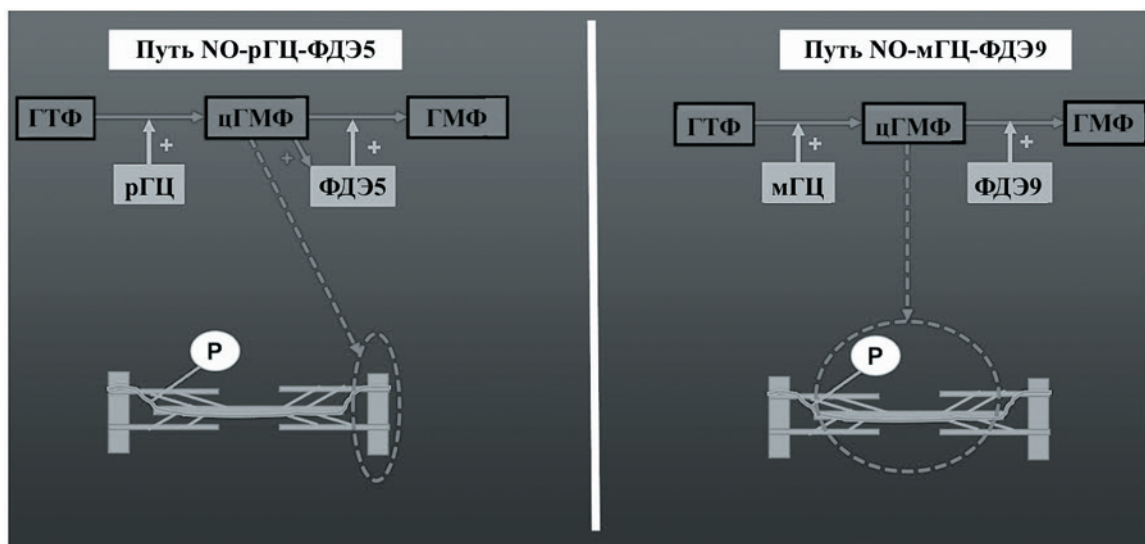


Рис. 2. Разделение на отсеки и контррегуляция стимуляции цГМФ кардиомиоцитов

Примечания: ГТФ — гуанозинтрифосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ГМФ — гуанозинмонофосфат, рГЦ — растворимая гуанилатциклаза, мГЦ — мембраносвязанная гуанилатциклаза, ФДЭ — фосфодиэстераза.

Fig. 2. Division into compartments and counterregulation of cGMP stimulation of cardiomyocytes

Notes: GTP — guanosine triphosphate, cGMP — cyclic guanosine monophosphate, GMP — guanosine monophosphate, sGC — soluble guanylate cyclase, mGC — membrane guanylate cyclase, PDE — phosphodiesterase.

[43]. Эксперименты *in vitro* показали, что окисление этих аминокислотных остатков приводит к серьезным механическим последствиям. Например, дисульфидные связи, образованные триадой структурно консервативных цистеинов В, F и G в Ig-доменах, делают тайтин более жестким за счет уменьшения длины белкового контура [44], а S-тиолирование цистеинов 47 и 63 приводит к размягчению тайтина за счет ингибирования сворачивания Ig-доменов [45]. Недавние исследования, показавшие, что тайтин окисляется в нормальных условиях как у мышей, так и у людей, а также то, что цистеины тайтина у мышей особенно чувствительны к окислительному стрессу, демонстрируют *in vivo* значимость этих механизмов механической модуляции [46]. Кроме того, было показано *in vitro* влияние восстанавливающих агентов на изменение жесткости кардиомиоцитов: обработка тиоредоксином приводит к снижению пассивного напряжения при колебаниях длины клеток [47], а инкубация с дитиотреитолом — к повышению пассивного напряжения при ступенчатом увеличении длины клеток [45]. Кроме того, стоит учитывать, что образование и разрушение дисульфидных связей может приводить к изменению пространственной конфигурации Ig-доменов, влияя на возможность взаимодействия аминокислотных остатков с другими белками, в том числе и фосфорилирования [48].

В качестве модификатора экспрессии изоформ тайтина может выступать ламинин — основной белок внеклеточного матрикса крестообразной формы, полимеризующийся в клеточную сеть. В 2020 г. было доказано, что он может самополимеризоваться в бесклеточной среде, не содержащей липидов, образуя полимер под названием «полиламинин», который воспроизводит базальную мембрану *in vivo* [49]. В том же году было показано, что полиламинин может регулировать относительную экспрессию тайтина как *in vitro*, так и *ex vivo*. В кардиомиоцитах, культивируемых на полиламинине, повышалась экспрессия общего тайтина, а интрамиокардиальная инъекция полиламина в сердца крыс *ex vivo* через 4 часа привела к 1,9-кратному увеличению экспрессии тайтина N2BA и 3,9-кратному снижению экспрессии тайтина N2B. Кроме того, полиламинин снизил секрецию матричных металлопротеиназ кардиомиоцитами и сместил морфологию макрофагов в сторону фенотипа M2 [50].

Перспективным направлением по модификации тайтина с целью лечения ХСН является генная терапия. В силу крупных размеров гена и белка в отношении тайтина актуальны далеко не все существующие на сегодняшний день методы генной терапии. Одним из таких методов является изменение рамки считывания транскриптов с помощью антисмысловых олигонуклеотидов (АОН), которые

приводят к пропуску экзона, содержащему укорачивающий вариант в гене *TTN*. В 2015 г. было показано, что лечение АОН мышей с нокаутированным геном *TTN* улучшало формирование саркомеров и сократительную способность у гомозиготных эмбрионов и предотвращало развитие фенотипа дилатационной кардиомиопатии у гетерозиготных животных [51]. В 2019 г. было проведено схожее исследование с АОН, приводившим к пропуску 335 экзона, в котором было показано, что удаление одного экзона и транскрипта не нарушает работу миофибрилл, клеточный обмен Ca^{2+} и координацию саркомерогенеза, вероятно благодаря симметричности экзонов тайтина и наличию схожих доменов, компенсирующих функцию вырезанного участка белка [52].

Другой мишенью для применения АОН может являться ген *RBM20*, являющийся фактором сплайсинга для тайтина, что было показано в исследованиях на мышинных моделях с гипертрофической КМП и ХСНсФВ. Частичное ингибирование *RBM20* при помощи АОН увеличивало количество эластичных изоформ тайтина (N2BA), улучшая диастолическую функцию, снижая таким образом жесткость левого желудочка, расслабляя миокард и уменьшая сердечную гипертрофию, несмотря на сохраняющиеся системные сопутствующие патологии [53].

Другой генетической технологией, способной модифицировать экспрессию и функцию тайтина, является CRISPR, что было показано в 2024 г. на кардиомиоцитах и трехмерных сердечных микротканях, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. В данном исследовании CRISPR-активация гена *TTN* с использованием одиночных гайдовых РНК, нацеленных либо на промотор *TTN*, либо на регуляторные элементы, находящиеся в непосредственной близости от него, за счет трехмерных взаимодействий с хроматином устранила дефицит белка, вызванный мутациями *TTN/tv*. Повышение уровня тайтина нормализовало сократительную функцию саркомера, несмотря на увеличение количества укороченного белка [54].

В заключение следует отметить, что ХСНсФВ является многофакторным состоянием с различными патофизиологическими причинами и морфологическими проявлениями, что во многом обуславливает применение терапевтических подходов, адаптированных к клиническому фенотипу и персонализированному лечению. Растущая роль генетики и эпигенетики может открыть новые перспективы в подходах к управлению этим синдромом. Модифицирование тайтина как механизм, посредством которого можно изменять жесткость саркомера и, как следствие, на макроуровне ригидность миокарда, может стать эффективным методом этиотропной терапии ХСНсФВ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares 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.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 25-25-01145. <https://www.hse.ru/mirror/pubs/share/1107222610.pdf> / The work was supported by the Russian Science Foundation grant 25-25-01145. <https://www.hse.ru/mirror/pubs/share/1107222610.pdf>

Список источников / References

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*. 2023;118:3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Sauer AJ, Ter Maaten JM, Savarese G. Established and emerging pharmacologic options and unmet need in HFpEF and HFmrEF. *ESC Heart Fail*. 2026;13(2):xvag056. <https://doi.org/10.1093/escfh/xvag056>
- Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(7):936–955. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2894>
- Paulus WJ, Zile MR. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circ Res*. 2021;128(10):1451–1467. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318159>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
- Granzier H, Labeit S. Cardiac titin: An adjustable multi-functional spring. *J Physiol*. 2002;541(Pt2):335–342. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2001.014381>
- Bang ML, Centner T, Fornoff F, et al. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res*. 2001;89(11):1065–1072. <https://doi.org/10.1161/hh2301.100981>
- Linke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res*. 2014;114(6):1052–1068. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301286>
- Misaka T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: urinary titin as a novel marker. *Clin Chim Acta*. 2019;495:123–128. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.04.005>
- Freiburg A, Trombitas K, Hell W, et al. Series of exon-skipping events in the elastic spring region of titin as the structural basis for myofibrillar elastic diversity. *Circ Res*. 2000;86(11):1114–1121. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.11.1114>
- Guo W, Bharmal SJ, Esbona K, et al. Titin diversity-alternative splicing gone wild. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:753675. <https://doi.org/10.1155/2010/753675>
- Neague C, Kulke M, Del Monte F, et al. Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulation*. 2002;106(11):1333–1341. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029803.93022.93>
- Lunde IG, Wakimoto H, Burke MA, et al. Abstract 279: a deletion in the N2A region of titin carried by muscular dystrophy with myositis (mdm) mice severely affects skeletal muscle, but not the heart. *Circulation Research*. 2014;115:279. https://doi.org/10.1161/res.115.suppl_1.279
- Balogh-Molnár A, Tordai H, Mártonfalvi Z. De-phosphorylation-induced structural reorganization of skeletal muscle titin molecules. *Int J Biol Macromol*. 2025;322:147085. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147085>
- Huttlin EL, Jedrychowski MP, Elias JE, et al. A tissue-specific atlas of mouse protein phosphorylation and expression. *Cell*. 2010;143(7):1174–1189. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.001>
- Hidalgo CG, Chung CS, Saripalli C, et al. The multi-functional Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II delta (CaMKIIδ) phosphorylates cardiac titin's spring elements. *J Mol Cell Cardiol*. 2013;54(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.11.012>
- Krüger M, Kötter S, Grützner A, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res*. 2009;104(1):87–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.184408>
- Hamdani N, Krysiak J, Kreuzer M, et al. Crucial role for Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase-II in regulating diastolic stress of normal and failing hearts via titin phosphorylation. *Circ Res*. 2013;112(4):664–674. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.300105>
- Beqqali A, Bollen IAE, Rasmussen TB, et al. A mutation in the glutamate-rich region of RNA-binding motif protein 20 causes dilated cardiomyopathy through missplicing

of titin and impaired Frank-Starling mechanism. *Cardiovasc Res.* 2016;112(1):452–463. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw192>

21. Hopf AE, Andresen C, Kötter S, et al. Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by impaired insulin-dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1. *Circ Res.* 2018;123(3):342–355. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312166>

22. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. *Circulation.* 2007;116(8):954–960. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690487>

23. Li B, Zheng Z, Wei Y, et al. Therapeutic effects of neuregulin-1 in diabetic cardiomyopathy rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:69. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-69>

24. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem.* 2017;60(12):5146–5161. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00449>

25. Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators. *Biol Chem.* 2018;399(7):679–690. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0155>

26. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883–1893. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>

27. Palazzuoli A, Severino P, D'Amato A, et al. Distinct profiles and new pharmacological targets for heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(7):270. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2507270>

28. Michel K, Herwig M, Werner F, et al. C-type natriuretic peptide moderates titin-based cardiomyocyte stiffness. *JCI Insight.* 2020;5(22):e139910. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139910>

29. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, et al. Nephrylsin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):710–717. <https://doi.org/10.1002/ejhf.799>

30. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012;126(7):830–839. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075>

31. Furukawa N, Matsui H, Sunaga H, et al. Sacubitril/valsartan improves diastolic left ventricular stiffness with increased titin phosphorylation via cGMP-PIK-G activation in diabetic mice. *Sci Rep.* 2024;14(1):25081. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75757-8>

32. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature.* 2015;519(7544):472–476. <https://doi.org/10.1038/nature14332>

33. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical

status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(12):1268–1277. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.2024>

34. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-nephrylsin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>

35. Richards DA, Aronovitz MJ, Liu P, et al. CRD-733, a novel PDE9 (Phosphodiesterase 9) inhibitor, reverses pressure overload-induced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2021;14(1):e007300. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007300>

36. Lee DI, Zhu G, Sasaki T, et al. Phosphodiesterase 9A controls nitric-oxide-independent cGMP and hypertrophic heart disease. *Nature.* 2015;519(7544):472–476. <https://doi.org/10.1038/nature14332>

37. Wang PX, Li ZM, Cai SD, et al. C33(S), a novel PDE9A inhibitor, protects against rat cardiac hypertrophy through upregulating cGMP signaling. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(9):1257–1268. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.38>

38. Hamdani N, Kolijn D, Lodi M, et al. Endothelial and cardiomyocyte dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction is attenuated via PDE9A inhibition. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(1):188. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705428>

39. Scott NJA, Rademaker MT, Charles CJ, et al. Hemodynamic, hormonal, and renal actions of phosphodiesterase-9 inhibition in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(7):889–901. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.067>

40. Methawasin M, Strom J, Borkowski T, et al. Phosphodiesterase 9a inhibition in mouse models of diastolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(5):e006609. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006609>

41. Lee JH, Park H, Lee SH, et al. Novel PDE9 inhibitors, KR39526 and KR39582, attenuate cardiac hypertrophy and fibrosis induced by pressure overload. *J Pharmacol Sci.* 2025;158(4):353–362. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2025.05.015>

42. Udelson J, Bělohávek J, Dukát A, et al. Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CRD-740, a PDE9 inhibitor, in chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2026;14(1):102706. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.102706>

43. Herrero-Galán E, Martínez-Martín I, Alegre-Cebollada J. Redox regulation of protein nanomechanics in health and disease: lessons from titin. *Redox Biol.* 2019;21:101074. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101074>

44. Giganti D, Yan K, Badilla CL, et al. Disulfide isomerization reactions in titin immunoglobulin domains enable a mode of protein elasticity. *Nat Commun.* 2018;9(1):185. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02528-7>

45. Alegre-Cebollada J, et al. S-glutathionylation of cryptic cysteines enhances titin elasticity by blocking protein folding. *Cell.* 2014;156(6):1235–1246. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.056>

46. Herrero-Galán E, Martínez-Martín I, Sánchez-González C, et al. Basal oxidation of conserved cysteines modulates

cardiac titin stiffness and dynamics. *Redox Biol.* 2022;52:102306. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102306>

47. Grutzner A, et al. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence. *Biophys J.* 2009;97(3):825–834. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.05.037>

48. Loescher CM, Breitzkreuz M, Li Y, et al. Regulation of titin-based cardiac stiffness by unfolded domain oxidation (UnDOx). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(39):24545–24556. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004900117>

49. Coelho-Sampaio T, Tenchov B, Nascimento MA, et al. Type IV collagen conforms to the organization of polyaminin adsorbed on planar substrata. *Acta Biomater.* 2020;111:242–253. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.05.021>

50. Hochman-Mendez C, Curty E, Taylor DA. Change the laminin, change the cardiomyocyte: improve untreatable heart failure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6013. <https://doi.org/10.3390/ijms21176013>

51. Gramlich M, Pane LS, Zhou Q, et al. Antisense-mediated exon skipping: a therapeutic strategy for titin-based dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol Med.* 2015;7(5):562–576. <https://doi.org/10.15252/emmm.201505047>

52. Hahn JK, Neupane B, Pradhan K, et al. The assembly and evaluation of antisense oligonucleotides applied in exon skipping for titin-based mutations in dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2019;131:12–19. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.04.014>

53. Methawasin M, Meinke S, Radke MH, et al. Rbm20 antisense oligonucleotides alleviate diastolic dysfunction in a mouse model of cardiometabolic heart failure (HFpEF). *Cardiovasc Res.* 2025;121(13):2027–2041. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf171>

54. Hahremani S, Kanwal A, Pettinato A, et al. CRISPR activation reverses haploinsufficiency and functional deficits caused by TTN truncation variants. *Circulation.* 2024;149(16):1285–1297. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063972>

Информация об авторах:

Вахрушев Юрий Алексеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ассистент кафедры химии и биохимии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, thevakhr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8911-1927>;

Багандов Абдулкадыр Арсланович — студент лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, abdulkadyrbagandov@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-8353-3212>;

Лясникова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, elka77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>;

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

Вклад авторов:

Вахрушев Ю. А. — концептуализация, администрирование проекта; Багандов А. А. — организация данных, формальный анализ; Лясникова Е. А. — черновик рукописи, визуализация; Костарева А. А. — рецензирование и редактирование.

Authors information:

Yuri A. Vakhrushev, MD, PhD, Assistant of the Department of Laboratory Medicine with the Clinic of the Institute of Medical Education of the V. A. Almazov NMRC, Assistant of the Department of Chemistry and Biochemistry of the Institute of Medical Education of the V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, thevakhr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8911-1927>;

Abdulkadir A. Bagandov, Student of the Faculty of Medicine at the Institute of Medical Education of the V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, abdulkadyrbagandov@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-8353-3212>;

Elena A. Lyasnikova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the IMO Clinic, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, elka77@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>;

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

Contribution of the authors:

Vakhrushev Yu. A. — conceptualization, project administration; Bagandov A. A. — data organization, formal analysis; Lyasnikova E. A. — draft of the manuscript, visualization; Kostareva A. A. — review and editing.

Поступила в редакцию / Received: 17.03.2026

Принята к публикации / Accepted: 03.04.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 576,316:616
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-42-59>

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

Эпишаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны как регулятор клеточной стресс-адаптации и терапевтическая мишень при заболеваниях человека

М. А. Шевцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шевцов Максим Алексеевич,
ФГБУН «Институт цитологии» РАН,
Тихорецкий пр., д. 4, Санкт-Петербург,
Россия, 194064.
E-mail: Shevtsov-max@mail.ru



Резюме

Плазматическая мембрана клетки функционирует не только как структурный барьер, но и как динамическая регуляторная платформа, интегрирующая стрессовые, механические и метаболические сигналы и координирующая внутриклеточные и межклеточные адаптивные реакции. Она обеспечивает пространственную организацию сигнальных комплексов, способствует компарментализации биохимических процессов и формирует условия для быстрой и избирательной перестройки клеточного ответа на изменения микроокружения. В настоящей работе предложена концепция мембранно-ассоциированного эпишаперома, организованного в функциональной связи с липидными микродоменами и формирующего эпишаперомно-липидный интерфейс — структурно и функционально целостную платформу, объединяющую протеостаз, биофизику мембран и адаптивный сигналинг.

Мембранные белки теплового шока HSP70 и HSP90 координируют внутриклеточные сигнальные каскады, выступая платформами для сборки и стабилизации мультибелковых комплексов, включая рецепторы и киназы. Они поддерживают активность сигнальных путей и регулируют межклеточную коммуникацию через экзосомы, внеклеточные везикулы и туннельные нанотрубки. Кроме того, эти белки участвуют в ремоделировании липидной среды, влияя на организацию липидных рафтов и обеспечивая функциональную пластичность мембранных доменов, что способствует адаптации клеток к изменяющимся условиям. В патологических состояниях, включая опухоли, хроническое воспаление и нейродегенеративные заболевания, эпишаперомно-липидный интерфейс формирует патологически адаптивные сигнальные платформы, способствующие клеточной пластичности, лекарственной резистентности, инвазии и кооперативному поведению клеток. Предлагаемая теория мембранно-ассоциированного эпишаперома расширяет традиционное понимание цитоплазматических шаперонных сетей и предоставляет новую концептуальную основу для разработки диагностических маркеров и трансляционных терапевтических стратегий, направленных на селективное разрушение патологических мембранных платформ. Цель работы — обобщить современные данные о молекулярной организации и функциях эпишаперомно-липидного интерфейса и обсудить его значение в патогенезе социально значимых заболеваний человека.

Ключевые слова: белки теплового шока, клеточная стресс-адаптация, липидные рафты, межклеточная коммуникация, плазматическая мембрана, протеостаз, туннельные нанотрубки, эпишапером

Для цитирования: Шевцов М.А. Эпишаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны как регулятор клеточной стресс-адаптации и терапевтическая мишень при заболеваниях человека. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):42–59. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-42-59>; <https://elibrary.ru/KWZYVZ>

Epichaperome-lipid interface of the plasma membrane as a regulator of cellular stress adaptation and a therapeutic target in human diseases

Maxim A. Shevtsov

Institute of Cytology Russian Academy of Science, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maxim A. Shevtsov,
Institute of Cytology of the RAS,
4 Tikhoretsky ave., St. Petersburg, Russia,
194064.
E-mail: Shevtsov-max@mail.ru

Abstract

The cellular plasma membrane functions not only as a structural barrier but also as a dynamic regulatory platform, integrating stress, mechanical, and metabolic signals and coordinating intracellular and intercellular adaptive responses. It ensures the spatial organization of signaling complexes, promotes compartmentalization of biochemical processes, and creates conditions for rapid and selective reorganization of the cellular response to microenvironmental changes. This review proposes the concept of a membrane-associated epichaperome, organized in functional association with lipid microdomains and forming an epichaperome-lipid interface — a structurally and functionally integrated platform that unites proteostasis, membrane biophysics, and adaptive signaling.

The membrane heat shock proteins HSP70 and HSP90 coordinate intracellular signaling cascades, serving as platforms for the assembly and stabilization of multiprotein complexes, including receptors and kinases. They support the activity of signaling pathways and regulate intercellular communication via exosomes, extracellular vesicles, and tunneling nanotubes. Furthermore, these proteins participate in the remodeling of the lipid environment, influencing the organization of lipid rafts and ensuring the functional plasticity of membrane domains, which facilitates cellular adaptation to changing conditions. In pathological conditions, including tumors, chronic inflammation, and neurodegenerative diseases, the epichaperome-lipid interface forms pathologically adaptive signaling platforms that promote cellular plasticity, drug resistance, invasion, and cooperative behavior. The proposed theory of the membrane-associated epichaperome expands the traditional understanding of cytoplasmic chaperone networks and provides a new conceptual basis for the development of diagnostic markers and translational therapeutic strategies aimed at the selective disruption of pathological membrane platforms. The aim of the work is to summarize modern data on the molecular organization and functions of the epichaperome-lipid interface and discuss its importance in the pathogenesis of socially significant human diseases.

Keywords: cellular stress adaptation, epichaperome, heat shock proteins, intercellular communication, lipid rafts, plasma membrane, proteostasis, tunneling nanotubes

For citation: Shevtsov MA. Epichaperome-lipid interface of the plasma membrane as a regulator of cellular stress adaptation and a therapeutic target in human diseases. *Translational Medicine*. 2026;13(1):42–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-42-59>; <https://elibrary.ru/KWZYVZ>

Список сокращений: Akt — протеинкиназа В, HSP — белок теплового шока, mHSP — мембранно-ассоциированный белок теплового шока, ТНТ — туннельная нанотрубка, EGFR — рецептор эпидермального фактора роста, EV — внеклеточная везикула, MV — микровезикула, ER — эндоплазматический ретикулум, PM — плазматическая мембрана, PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, MHC — главный комплекс гистосовместимости, MMP — матриксная металлопротеиназа, NF-κB — ядерный фактор каппа-легкой цепи, усиливающий активность активированных В-клеток, NMDA — N-метил-D-аспартат рецептор, mTOR — мишень рапамицина, PE — фосфатидилэтаноламин, PI3K — фосфоинозитид-3-киназа, ROS — активные формы кислорода, STAT3 — передатчик сигнала и активатор транскрипции 3, TGFβ — трансформирующий фактор роста бета, TLR — толл-подобные рецепторы, ERAD — деградация, ассоциированная с эндоплазматическим ретикулумом, UPR — ответ на накопление белков в неправильной конформации, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, GRP94 — глюкозорегулируемый белок 94, GSK3β — гликогенсинтаза киназа-3 бета, GTPase — ГТФ-связывающий белок, Gb3 — глоботриаилцерамид, ВКМ — внеклеточный матрикс, ФИ — фосфатидилинозитол, ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход.

Введение

Эпишаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны как новая парадигма клеточной стресс-адаптации

Плазматическая мембрана клетки долгое время рассматривалась преимущественно как структурный барьер, обеспечивающий компартиментализацию клетки и регуляцию транспорта веществ. В рамках современных представлений она все чаще определяется как динамическая регуляторная платформа, интегрирующая механические, метаболические и стресс-индуцированные сигналы и координирующая внутриклеточные и межклеточные адаптивные ответы. Нарушение этих мембранно-зависимых процессов лежит в основе патогенеза широкого спектра заболеваний человека, включая злокачественные новообразования, хронические воспалительные и нейродегенеративные заболевания.

Классическая концепция эпишаперома сформировалась на основе исследований цитоплазматических и ядерных шаперонных сетей, в которых белки теплового шока, прежде всего HSP70 и HSP90, образуют устойчивые мультибелковые комплексы (рис. 1) [1, 2].

Эти комплексы обеспечивают стабилизацию онкопротеинов, сигнальных молекул и факторов транскрипции, формируя патологически адаптированный протеостаз, критически важный для выживания клеток

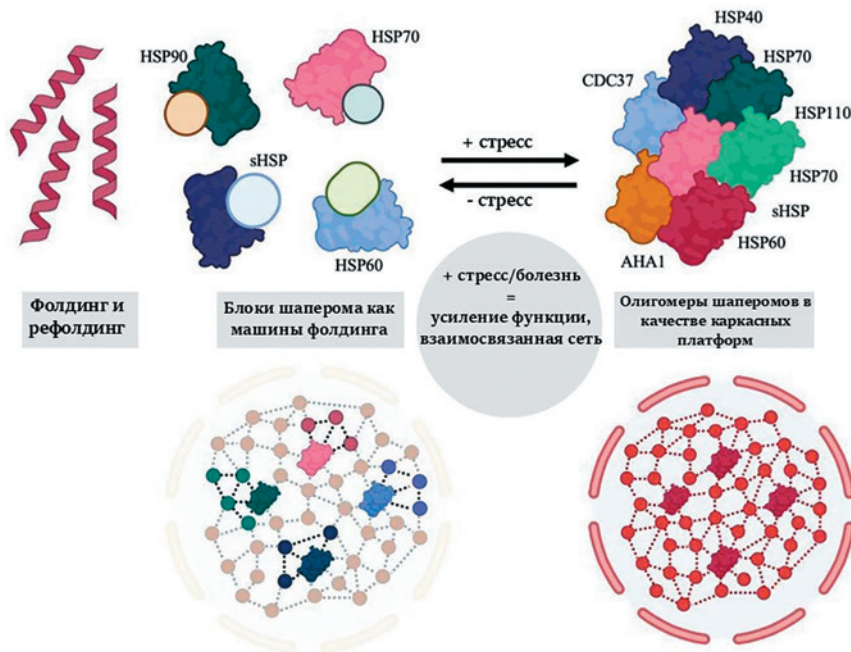


Рис. 1. Функциональные преимущества, обусловленные формированием мультимерных каркасных платформ из белков-шаперонов в условиях клеточного стресса. Рисунок приведен по статье [3]

Fig. 1. Functional advantages conferred by the formation of multimeric scaffold platforms from chaperone proteins under conditions of cellular stress. Figure adapted from [3]

в условиях хронического стресса [4]. В данном традиционном понимании эпипапером рассматривается как преимущественно внутриклеточное явление, функционирующее в цитозоле и ядре и опосредующее устойчивость клеток к неблагоприятным воздействиям.

Вместе с тем накапливающиеся данные указывают на то, что значительная доля HSP локализуется на плазматической мембране, где эти белки взаимодействуют с липидными микродоменами, рецепторами и мембранными сигнальными комплексами [5]. Эти мембранно-ассоциированные формы HSP обладают отличными от цитоплазматических шаперонов функциональными свойствами и участвуют в регуляции сигналинга, мембранной пластичности и межклеточной коммуникации. Однако в существующих моделях эпипаперома данный мембранный пул HSP, как правило, рассматривается фрагментарно и не включается в целостную теоретическую конструкцию.

В настоящей работе автор предлагает разграничить классический цитоплазматический эпипапером и концептуально выделить мембранно-ассоциированный эпипапером, организованный в тесной функциональной связи с липидной средой плазматической мембраны. В рамках данной концепции вводится понятие эпипаперомно-липидного интерфейса — структурно и функционально целостной платформы, в которой шаперонные комплексы и мембранные липидные домены совместно формируют узел интеграции протеостаза, биофизики мембран и адаптивного сигналинга.

Принципиальным отличием мембранно-ассоциированного эпипаперома от его цитоплазматического аналога является его участие не только во внутриклеточной стабилизации белков, но и в регуляции межклеточной коммуникации, включая образование и функциональную активность внеклеточных везикул и туннельных нанотрубок [5, 6]. В контексте опухолевой биологии данный интерфейс рассматривается как ключевой элемент патологической стресс-адаптации, обеспечивающий лекарственную резистентность, клеточную пластичность и кооперативное поведение опухолевых клеток.

С позиций трансляционной медицины предлагаемая теория мембранно-ассоциированного эпипаперома расширяет классическое понимание эпипаперомных сетей и формирует новую концептуальную основу для разработки диагностических маркеров и терапевтических стратегий, направленных на селективное разрушение патологических адаптивных мембранных платформ. Целью настоящей статьи является обобщение современных данных о молекулярной организации и функциях эпипаперомно-липидного интерфейса плазматической мембраны и обсуждение его роли в патогенезе опухолевых и других социально значимых заболеваний человека.

Эпипапером: от внутриклеточного шаперонного аппарата к мембранной организации

Понятие эпипаперома и его молекулярная архитектура

Классическое представление об эпипапероне сформировалось на основе исследований патологически адаптированных клеток, прежде всего опухолевых, в которых белки теплового шока формируют устойчивые мультибелковые сети. В отличие от канонической шаперонной системы, функционирующей транзиторно и направленной на фолдинг или деградацию неправильно свернутых белков, эпипапером представляет собой стабильную, пространственно организованную структуру, поддерживающую патологический протеостаз.

Молекулярную основу эпипаперома составляют HSP70 и HSP90, ассоциированные с ко-шаперонами и клиентскими белками, включая онкопротеины, сигнальные киназы и транскрипционные факторы [7]. Эти комплексы характеризуются высокой аффинностью взаимодействий, сниженной динамикой и функциональной избирательностью, что позволяет клетке поддерживать активность ключевых сигнальных путей даже в условиях хронического стресса.

Сборка и активация эпипаперома инициируют сигнальные каскады, которые существенно изменяют клеточные функции (табл. 1). Эти комплексы нарушают нормальные белок-белковые взаимодействия (PPI), одновременно способствуя aberrантным PPI, необходимым для поддержания опухоли, что приводит к усилению функции, потере функции или смешанным сигнальным PPI. Полученный интерактом обычно ассоциируется с нарушением регуляции сигнальных путей MAPK, PI3K/Akt/mTOR, NOTCH, Wnt, Rb и TP53 [8].

Ингибирование нуклеации эпипаперома посредством модуляции Hsp90 вызывает широкомасштабные протеомные изменения, включая повышение экспрессии компонентов 26S-протеасомы и снижение уровня белков, участвующих в передаче сигналов и метаболизме нуклеиновых кислот (например, MPM-ALK, STIP1, IKK α , MAK, MCPH) за счет деградации [20]. Анализ сигнальных путей также выявляет изменения в сигнальных путях JAK/STAT, TGF β , PPAR, PDGFR, c-KIT, NF- κ B, Annexin и KDM6, влияющие на апоптоз и процессы, опосредованные интегринными. Примечательно, что сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR — центральный для метаболизма, роста и выживания [21] — жестко регулируется эпипаперомом, особенно посредством стабилизации Akt, опосредованной Hsp90, тем самым способствуя выживанию опухолевых клеток [22].

Скоординированное взаимодействие между HSP70 и HSP90 имеет важное значение для стабильности

Таблица. Эпишапером и связанные с ним внутриклеточные сигнальные пути

Table. Epichaperome and associated intracellular signaling pathways

Сигнальный путь	Молекулярный шаперон	Функция	Ссылка
PI3K/Akt/mTOR	Hsp90	Стабилизирует сигнальный белок Akt в сигнальном пути PI3K/Akt/mTOR, поддерживая его клеточный уровень и тем самым влияя на выживаемость раковых клеток.	[9, 10]
		Ингибирование Hsp90 приводит к подавлению сигнальных путей PI3K/Akt и EGFR.	[10, 11]
	Hsp70/90	Сигнальный путь PI3K/Akt/GSK3 β взаимодействует с экспрессией Hsp70/Hsp90, индуцируя экспрессию HSF1 при множественной миеломе.	[12]
NF- κ B	Комплекс эпишаперома	Взаимодействует с сигнальным путем NF- κ B контекстно-зависимым образом, вызывая иммуносупрессивные или иммуностимулирующие реакции, способствующие росту опухоли.	[13, 14]
	HSPB1	Модулирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и инфильтрацию макрофагов типа M2, опосредованную ИЛ-6, что способствует прогрессированию рака и резистентности к доксорубину, путем модуляции сигнального пути NF- κ B.	[15]
MAPK	Hsp70	Взаимодействует с MAPK, модулируя процессы гипоксии, воспаления и апоптоза.	[16]
	Hsp60	Стимулирует миграцию клеток гладкой мускулатуры сосудов посредством взаимодействия с MAPK.	[16]
STAT3/VEGF	HSP90	Поддерживает уровень экспрессии белка CD24 на поверхности клеточной мембраны, стабилизируя его и способствуя устойчивому фосфорилированию STAT3, что стимулирует выработку VEGF и ангиогенез при колоректальном раке. Ингибирование Hsp90, помимо воздействия на STAT3, снижает транскрипцию гена TWIST1, что замедляет рост опухоли и способствует развитию химиорезистентности.	[17, 18]
JAK/STAT, TGF β , PRAR, интегрин	Hsp90	Белки-шапероны MPM-ALK, STIP1, IKK κ , MAK, MCPH и другие родственные белки обеспечивают поддержание сигнальных путей JAK/STAT, TGF β , PRAR и интегриновых сигнальных путей.	[19]
Vcr-Abl/Wnt/ β катенин/EGFR и Her-2	Hsp90	Белки-мишени Hsp90, ингибирование которых приводит к подавлению этих сигнальных путей.	[11]

эпишаперома и прогрессирования опухоли. При множественной миеломе сигнальный путь PI3K/Akt/GSK3 β регулирует экспрессию Hsp70/90, при этом Hsp72 и Hsp73 сверхэкспрессируются по сравнению с нормальными плазматическими и В-клетками; воздействие на эти шапероны индуцирует апоптоз [23]. Функция HSP90 также зависит от HSF1, который сам регулируется PI3K/Akt/GSK3 β , что подчеркивает тесно взаимосвязанную регуляторную петлю

между онкогенной сигнализацией и эпишаперомом. Соответственно, пути JAK-STAT и PI3K/Akt способствуют повышенной экспрессии Hsp90 в опухолях [24]. Хотя эти пути терапевтически привлекательны, они также имеют решающее значение для физиологии нормальных клеток, что требует разработки стратегий, специфичных для опухолей. Эпишапером дополнительно модулирует передачу сигналов NF- κ B, ключевого регулятора воспаления и иммунитета

[25], посредством взаимодействия с комплексом IκB-киназы (IKK) [26]. Его эффекты зависят от контекста, приводя либо к иммуносупрессии, либо к усилению иммунного ответа [27, 28]. При раке молочной железы сверхэкспрессия HSPB1 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), инфильтрации макрофагов M2, индуцированной IL-6, и резистентности к доксорубину за счет активации NF-κB [29], что связано с убиквитин-зависимой деградацией IκB-α, усиливающей ядерную транслокацию NF-κB [30].

Hsp90 также тесно связан с регуляцией ЭМП. Повышенная экспрессия Hsp90 при раке желудка коррелирует с увеличением маркеров ЭМП и обогащением пролиферативных стволовых клеток CD90⁺ и метастатических стволовых клеток CD44⁺ [31]. Внеклеточный Hsp90 способствует ЭМП в клетках рака предстательной железы посредством LRP1-зависимой передачи сигналов FAK и ERK, подавляя E-кадгерин и индуцируя N-кадгерин, Twist и инвазивные фенотипы — эффекты, обратимые при ингибировании eHsp90 [32]. Внутриклеточно Hsp90 стабилизирует STAT3 и способствует его связыванию с промотором TWIST, запуская транскрипционные программы ЭМП [18].

В ответ на стресс и воспаление Hsp70 и Hsp60 модулируют пути MAPK (ERK, JNK, p38), влияя на компоненты каскада, вышестоящие регуляторы и MAPK-зависимую экспрессию генов [33]. Кроме того, ангиогенез при колоректальном раке, опосредованный CD24, включает Hsp90-зависимое фосфорилирование STAT3 и продукцию VEGF, что позволяет рассматривать ось CD24–Hsp90 как потенциальную терапевтическую мишень [34]. В более широком смысле ингибирование Hsp90 подавляет передачу сигналов STAT3 и TWIST1, уменьшая прогрессирование опухоли, метастазирование и химиорезистентность [18].

Помимо этих путей, Hsp90 регулирует передачу сигналов Src-Abl при лейкемии, а также пути Wnt/β-катенин, EGFR и HER2, каждый из которых включает белки-клиенты Hsp90 [35]. Следовательно, ингибирование Hsp90 оказывает широкое воздействие на онкогенные сигнальные сети. В целом, эпипапером действует как патогенная каркасная сеть, которая стабилизирует мутантные и онкогенные сигнальные белки, усиливая aberrантные клеточные программы, способствующие прогрессированию рака. Состав и функции эпипаперома, вероятно, различаются в зависимости от типа опухоли и внутри гетерогенных популяций опухолевых клеток, что способствует межопухолевым и внутриопухолевым различиям в агрессивности, патогенезе и метастатическом потенциале.

Таким образом, эпипапером выполняет не столько защитную, сколько адаптивную функцию,

обеспечивая выживание клеток в неблагоприятной микроокружающей среде.

В рамках традиционной модели эпипапером рассматривается преимущественно как внутриклеточная структура, локализованная в цитоплазме и ядре. Его основная функция сводится к стабилизации сигнальных каскадов, вовлеченных в пролиферацию, выживание и стресс-резистентность. Однако такая трактовка не в полной мере объясняет феномены межклеточной кооперации, мембранной пластичности и системной устойчивости опухолевых клеток, наблюдаемые *in vivo*.

Мембранно-ассоциированный эпипапером

Наряду с цитоплазматическими пулами HSP, в последние годы накоплены убедительные данные о присутствии HSP70 и HSP90 на плазматической мембране и во внеклеточном пространстве [36–38]. Мембранно-ассоциированные формы HSP обнаруживаются как на поверхности опухолевых клеток, так и в составе внеклеточных везикул, и демонстрируют функциональные свойства, отличные от их внутриклеточных аналогов [39–41].

Локализация HSP на мембране опосредуется несколькими механизмами, включая взаимодействие с липидными рафтами, ассоциацию с трансмембранными белками и посттрансляционные модификации, повышающие их аффинность к липидной среде [42–44]. Мембранно-связанные HSP70 и HSP90 участвуют в организации сигнальных платформ, регуляции активности рецепторов роста, адгезионных молекул и компонентов цитоскелета, тем самым влияя на миграцию, инвазивность и адаптацию клеток к стрессу.

Принципиально важно, что мембранно-ассоциированные HSP вовлечены в процессы межклеточной коммуникации. Они участвуют в биогенезе экзосом и микровезикул, а также в формировании туннельных нанотрубок, обеспечивая передачу стресс-адаптивных сигналов между клетками. В этом контексте HSP выступают не только как молекулярные шапероны, но и как медиаторы координированных тканевых ответов.

В совокупности эти данные указывают на необходимость расширения классической концепции эпипаперома. Мембранно-ассоциированные формы HSP70 и HSP90 не могут рассматриваться как второстепенное дополнение к цитоплазматическому эпипаперому, а представляют собой самостоятельный функциональный модуль, тесно связанный с липидной организацией плазматической мембраны [5]. Именно эта мембранная локализация создает предпосылки для формирования эпипаперомно-липидного интерфейса, который будет подробно рассмотрен в последующих разделах.

Липидная среда плазматической мембраны как фактор организации мембранно-ассоциированного эпиперома

Липидные рафты и функциональные микродомены плазматической мембраны

Плазматическая мембрана представляет собой гетерогенную структуру, состоящую из динамически организованных липидных микродоменов, отличающихся по составу, биофизическим свойствам и функциональной нагрузке. Среди них особое место занимают липидные рафты — обогащенные холестерином и сфинголипидами участки мембраны, характеризующиеся повышенной упорядоченностью и способностью концентрировать сигнальные молекулы [45]. Эти микродомены служат платформами для пространственной организации рецепторов, адаптерных белков и компонентов внутриклеточного сигналинга [46].

В физиологических условиях липидные рафты обеспечивают тонкую регуляцию рецепторной активации, эндоцитоза и межклеточных контактов. Однако при хроническом клеточном стрессе и в патологических состояниях происходит ремоделирование липидного состава мембраны, сопровождающееся изменением размеров, стабильности и функциональной активности рафтовых доменов. Такие изменения напрямую влияют на распределение сигнальных комплексов и чувствительность клеток к внешним воздействиям.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что опухолевые клетки характеризуются выраженной перестройкой мембранной липидной архитектуры, включая повышение содержания холестерина и сфинголипидов, что способствует формированию устойчивых сигнальных платформ [47]. Эти изменения создают благоприятные условия для закрепления стресс-адаптивных молекулярных комплексов и поддержания патологических сигнальных каскадов.

Эпиперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны как единая функциональная платформа

В условиях патологического стресса липидные микродомены плазматической мембраны становятся пространственной основой для рекрутирования и стабилизации мембранно-ассоциированных HSP70 и HSP90 [5, 40, 48]. Взаимодействие шаперонных комплексов с липидной средой приводит к формированию эпиперомно-липидного интерфейса — функционально целостной структуры, в которой протеостаз и мембранная биофизика оказываются неразрывно связанными.

Белки теплового шока демонстрируют значительное разнообразие на поверхности клетки, где раз-

личные изоформы выполняют специализированные функции, необходимые для нормального клеточного гомеостаза, но часто задействованные в патологических процессах. Следовательно, определение мембранно-связанных HSP имеет решающее значение.

Мембранная локализация была описана для большинства семейств HSP, включая sHSP, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 и HSP100 [40]. Среди них особенно выделяется семейство HSP70, включающее HSPA1A (HSP70), HSPA5 (BiP/GRP78), HSPA8 (Hsc70), HSPA9 (GRP75) и HSPA1B [49–51]. Связанные с ПМ члены семейства HSP70 поддерживают функцию рецепторов, регулируют множество сигнальных путей [52–54], опосредуют проникновение вирусов [54–57], способствуют стволовости раковых клеток, инвазии и метастазированию [49, 58] и модулируют прокоагулянтную активность, зависимость от тканевого фактора [59].

Семейство HSP90, включая HSP90 и GRP94/GP96 [60, 61], представляет собой центральный компонент цитозольной эпиперононовой сети [1], что предполагает возможность существования аналогичной мембранно-связанной системы. Помимо структурных ролей, белки HSP90 проявляют иммуномодулирующие функции [62, 63] и способствуют прогрессированию рака [64, 65].

Малые HSP, такие как HSP22/HSPB8, HSPB1/HSP27/HSP25 и HSPB5/ α -кристаллин, оказывают мембраностабилизирующее действие [66–68], что предполагает их роль в связывании субстратов и структурной целостности в рамках мембранной эпиперононовой системы. Кроме того, сообщалось о мембранно-связанных HSP40 и HSP60 [69–71]. Выявление нами «кластера mHSP», включающего mHSP70, mHSP90, mHsc70 и mHSP105, подчеркивает участие семейства HSP110 [49], а колокализация HSP10 с мембраной представляется вероятной, учитывая его функциональную связь с HSP60.

Композиционная гетерогенность плазматической мембраны возникает благодаря термодинамически выгодным взаимодействиям стеролов и сфинголипидов, обусловленным комплементарными химическими и геометрическими свойствами [72]. Эти взаимодействия способствуют образованию микродоменов с различными биофизическими характеристиками, обычно называемых липидными рафтами. Преодолевая энергетические затраты на разделение липидов, взаимодействия стеролов и сфинголипидов стабилизируют жидкокристаллические домены, встроенные в жидкостно-неупорядоченную мембранную матрицу, тем самым обеспечивая скоординированную функциональность мембраны. Такие пространственно-временные организованные микродомены поддерживают локализованные биохимические реакции, ремоделирование

мембраны и генерацию кривизны с минимальной энергетической нагрузкой на мембрану в целом. Липиды и белки теплового шока взаимно влияют на локализацию и поведение друг друга в плазматической мембране. Считается, что спонтанная самоорганизация мембранных микродоменов представляет собой динамический и потенциально развивающийся процесс, зависящий от белков, ассоциированных с мембраной [73]. В этом контексте липидные рафты определяют идентичность мембраны и служат специализированными платформами для стыковки, которые действуют как молекулярные центры для взаимодействий и транспорта белков в масштабе всего протеома. Накопленные данные показывают, что HSP локализуются в этих рафтоподобных микродоменах. Примечательно, что члены семейств HSP70, HSP90, HSP40 и HSP60, как сообщается, взаимодействуют с плазматической мембраной посредством нековалентных механизмов, включая электростатические и гидрофобные взаимодействия с компонентами липидных рафтов. Эти взаимодействия демонстрируют сильное предпочтение отрицательно заряженным фосфолипидам, таким как фосфатидилсерин (PS), пальмитоил-олеоилфосфатидилглицерин (POPG), гликофинголипид Gb3, сульфогалактозилцерамид и бис(моноацилглицеро)фосфат (BMP) [74]. Хотя HSP не являются глобально катионными, они содержат кластеры положительно заряженных, гидрофобных и полярных аминокислот, которые способствуют кластеризации липидов и стабилизируют белково-липидные взаимодействия. Концептуальная модель,

иллюстрирующая последовательное привлечение HSP к плазматической мембране в условиях стресса, особенно при раке, с образованием мембранно-ассоциированного эпишаперома, представлена на рисунке 2.

Клеточные стрессоры, включая окислительное повреждение, тепловой стресс и онкогенную сигнализацию, вызывают нарушения плазматической мембраны, которые инициируют иерархическое, но нелинейное рекрутирование белков теплового шока (HSP). Процесс начинается с ранней ассоциации HSC70, который функционирует как адаптер и датчик АТФ/АДФ на границе мембраны. Это первоначальное взаимодействие облегчает последующее рекрутирование индуцируемого HSP70 (mHSP70/HSPA1A) к мембране, главным образом, посредством взаимодействия с отрицательно заряженными фосфолипидами, такими как фосфатидилсерин и кардиолипин. Мембранно-связанный эпишаперон организован на плазматической мембране в тесной связи с липидными микродоменами, образуя эпишаперон-липидный интерфейс. Этот интерфейс интегрирует биофизику мембран, стрессовую сигнализацию и межклеточную коммуникацию посредством внеклеточных везикул и туннельных нанотрубок, тем самым поддерживая адаптивные стрессовые реакции, лекарственную устойчивость и кооперативное поведение опухолевых клеток. Рисунок приведен по статье [5].

После закрепления HSP70 к мембране рекрутируются малые HSP (HSPB1, HSPB6 и HSPB8), где они собираются в мультибелковые комплексы вместе

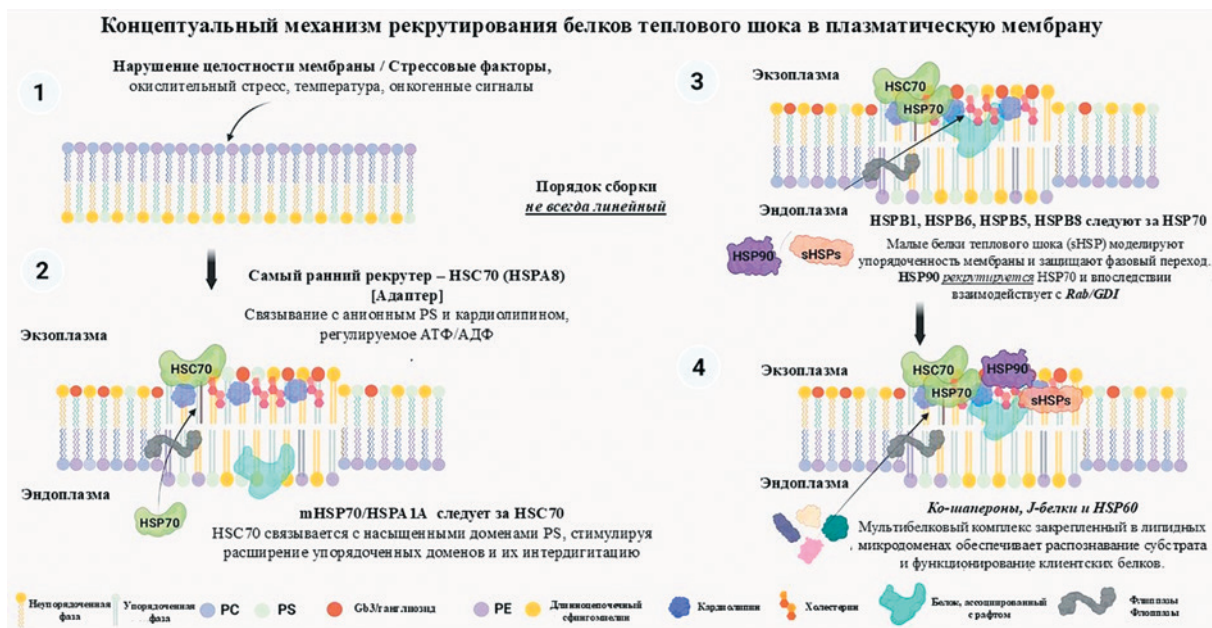


Рис. 2. Концептуальная модель рекрутирования белков теплового шока к плазматической мембране

Fig. 2. Conceptual model of heat shock protein recruitment to the plasma membrane

с белками, содержащими J-домен (семейство HSP40), и дополнительными ко-шаперонами. Эти комплексы способствуют стабилизации архитектуры мембраны и реорганизации связанных с мембраной сигнальных платформ. В патологических условиях, особенно при раке, эта скоординированная сборка шаперонов поддерживает aberrантное клеточное поведение, усиливая адаптированные к стрессу функции мембраны и сигнальные сети.

Центральным нерешенным вопросом в контексте клеточной трансформации является функциональное значение HSP в микродоменах липидных рафтов. Учитывая, что белки, локализованные в липидных рафтах, — особенно сигнальные рецепторы — зависят от целостности и организации платформы липидных рафтов, которая сама частично регулируется белками теплового шока (HSP), автор статьи предполагает двойную регуляторную роль HSP на внутри- и внеклеточном сигнальном интерфейсе. В частности, HSP могут стабилизировать aberrантные сигнальные сети, модулируя как состав и стабильность липидных рафтов, так и протеомный интерактом в этих доменах. Благодаря своей шаперонной активности, HSP поддерживают протеостаз, облегчая сворачивание белков и предотвращая агрегацию, одновременно укрепляя структурную и функциональную целостность липидных рафтов, необходимую для эффективной передачи сигналов.

В совокупности исследование функции HSP в гетерогенных компартментах плазматической мембраны предоставляет новые данные о механизмах клеточной адаптации и трансформации и предполагает терапевтические возможности, основанные на воздействии на опосредованную HSP регуляцию мембранно-ассоциированных белковых сетей.

В совокупности мембранно-связанные белки теплового шока участвуют в регуляции протеома и устойчивости клеток к стрессу. Хотя интеграция HSP в мембрану может оказывать защитное действие, контекстно-зависимые эффекты требуют дальнейшего изучения для определения сложного мембранно-связанного эписаперома и его интеграции с цитозольными и органеллоспецифическими системами HSP. Выяснение структуры этой сети позволит лучше понять роль HSP в текучести мембран, стабильности белков плазматической мембраны и их сворачивании в условиях стресса.

В рамках данного интерфейса HSP выполняют не только классическую функцию стабилизации белковых комплексов, но и активно участвуют в организации мембранных доменов, влияя на их динамику, устойчивость и способность к кластеризации. Взаимное влияние липидной среды и эписаперома приводит к усилению сигнальных каскадов,

ассоциированных с выживанием, миграцией и стресс-резистентностью клеток.

Принципиально важным аспектом эписаперомно-липидного интерфейса является его роль в интеграции внутриклеточных и межклеточных процессов. Мембранные домены, стабилизированные HSP, становятся центрами формирования экзосом и микровезикул, а также точками инициации туннельных нанотрубок [6, 75]. Таким образом, интерфейс обеспечивает не только локальную адаптацию отдельной клетки, но и координацию стресс-ответов на уровне клеточных популяций и тканей.

С позиции опухолевой биологии эписаперомно-липидный интерфейс может рассматриваться как ключевой элемент опухолевой пластичности, способствующий поддержанию гетерогенности, кооперативного поведения и лекарственной устойчивости. Его стабильность и пространственная организация делают данный интерфейс привлекательной мишенью для терапевтического вмешательства, направленного на разрушение патологических адаптивных платформ без нарушения физиологических мембранных функций.

Мембранно-ассоциированный эписапером в модуляции биофизических свойств плазматической мембраны

Текучесть плазматической мембраны (ПМ) напрямую определяется липидным составом. Цис-насыщенные ацильные цепи способствуют образованию упорядоченных доменов, тогда как транс-ненасыщенные липиды увеличивают разупорядоченность и текучесть мембраны [76, 77]. Холестерин дополнительно модулирует текучесть в зависимости от концентрации и расположения в слоях мембраны: повышенное содержание холестерина во внешнем слое снижает латеральную диффузию, тогда как истощение цитоплазматического слоя повышает текучесть [78, 79]. Внешние факторы, такие как температура и осмотический стресс, динамически изменяют упаковку липидов, приводя к флюидизации или ригидности мембраны и изменению организации микродоменов [80, 81]. Кроме того, рецептор-опосредованные взаимодействия с компонентами внеклеточного матрикса приводят к ремоделированию липидного состава, связывая состав мембраны с нижележащими сигнальными путями [82].

Помимо организации липидов, архитектура ПМ критически влияет на сворачивание и стабильность белков посредством латерального давления, кривизны и сил деформации липидов, на которые сильно влияют ненасыщенные липиды и содержание холестерина [83]. В то время как латеральная гетерогенность,

обусловленная стеролами и сфинголипидами, способствует передаче сигналов, анионные фосфолипиды, такие как фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилинозитол (ФИ), регулируют структуру и распределение мембранных белков посредством электростатических взаимодействий. Поддержание сбалансированного соотношения цвиттерионных и анионных липидов имеет важное значение для кривизны, стабильности и функции мембраны [84].

Белки теплового шока активно модулируют эти свойства мембраны посредством селективных взаимодействий с липидами. HSPA8 (Hsc70) преимущественно связывается с богатыми ФС и кардиолипином ненасыщенными микродоменами АТФ-зависимым образом, способствуя олигомеризации на границе раздела мембраны [85]. В экспериментах с липосомами HSP90AA1 удерживается в этих доменах только в присутствии HSPA8, что предполагает кооперативный рекрутинг в специфические липидные среды [85]. Малые БТШ также вносят вклад в регуляцию мембраны: HSP22 взаимодействует с фосфатидной кислотой, ФИ и ФС [86]; HSPB1 и HSPB5 демонстрируют домен-специфическое связывание с мембраной [87]; и HSPB6 проявляет липид-зависимую шаперонную активность в областях, богатых ФС/холестерином [88]. В моделях бактериальных и тилакоидных мембран малые БТШ стабилизируют липидные фазы и расширяют функциональные температурные диапазоны, тем самым сохраняя текучесть и целостность мембраны в условиях стресса [66, 89].

Значение взаимодействий БТШ с мембранами все больше признается в онкологии. Усиленное внедрение белков теплового шока в мембрану рассматривается как критически важный шаг в возникновении агрессивных фенотипов опухолей [40, 49], в частности, посредством образования связанного с мембраной эпипаперома со злокачественными сигнальными свойствами [5].

В целом, плазматическая мембрана представляет собой динамическую липидно-белковую мозаику, в которой текучесть мембраны определяет функцию белка и его сигнальную способность. Белки теплового шока активно перестраивают этот ландшафт, стабилизируя липидные домены, модулируя конформации белков и способствуя адаптации к стрессу, что имеет существенное значение для прогрессирования заболевания. Терапевтическое воздействие на взаимодействие белков теплового шока с мембраной — путем манипулирования липидными микродоменами, модуляции активности АТФазы белков теплового шока или нарушения связывания белков теплового шока с липидами — предлагает многообещающие стратегии лечения рака и других стресс-связанных расстройств.

Межклеточная коммуникация как продолжение мембранной стресс-адаптации **Экзосомы и микровезикулы: шапероны как медиаторы межклеточной передачи сигналов**

Мембранно-ассоциированные HSP70 и HSP90 активно участвуют в формировании внеклеточных везикул, включая экзосомы и микровезикулы. Внеклеточные везикулы (ВКВ), включая экзосомы, опосредуют межклеточную коммуникацию, перенося биоактивные вещества, которые вызывают функциональные реакции в клетках-реципиентах [90]. Поглощение ВКВ происходит посредством множества механизмов, включая рецептор-опосредованные взаимодействия, эндоцитоз, макропиноцитоз и фагоцитоз, при этом размер везикул влияет на эффективность поглощения [91, 92]. Хотя поглощение зависит от мембранных белков и рецепторов, основные механизмы остаются недостаточно изученными, что предполагает роль белков теплового шока, учитывая их центральное участие в клеточном транспорте и передаче сигналов.

Накопленные данные свидетельствуют о роли БТШ в поглощении ВКВ. Свеннсон и соавторы показали, что экзосомы активируют ERK1/2 и HSP27 в сигнальных платформах, связанных с липидными рафтами, и что целостность сигнального пути ERK1/2–HSP27 необходима для эффективной интернализации экзосом [93]. Кавеолин-1 отрицательно регулирует фосфорилирование ERK1/2 в этом процессе, связывая поглощение экзосом с динамикой липидных рафтов. Важность БТШ эволюционно консервативна; у *Saccharomyces cerevisiae* экзосомы, содержащие ортолог HSP70 Ssa2, передают термостойкость соседним клеткам в условиях теплового стресса, тогда как экзосомы, дефицитные по Ssa2, не обеспечивают эту защиту [94].

Количественные исследования в клетках млекопитающих дополнительно выявили HSP90 как ключевой регулятор поглощения ВКВ и доставки груза [95]. Ингибирование HSP90 снижает как скорость интернализации ВКВ, так и эффективность высвобождения груза, особенно при эндоцитозе через липидные рафты, что подчеркивает его роль в ремоделировании мембран, везикулярном транспорте и слиянии.

Несмотря на эти достижения, механистический вклад БТШ в ремоделирование липидных рафтов во время поглощения экзосом остается неясным. Будущие исследования должны изучить реорганизацию липидов и белков плазматической мембраны после интернализации ВКВ, уделяя особое внимание mHSP90, mHSP70 и малым БТШ, а также тому, как модуляция компонентов липидных рафтов влияет на зависимое от HSP90 поглощение.

Решение этих вопросов позволит углубить понимание опосредованной ВКВ коммуникации и поддержит разработку модифицированных экзосом для терапевтического применения.

Кроме внутриклеточного и межклеточного сигналинга, мембранно-ассоциированный эпипапером оказывает влияние на внеклеточный матрикс (ВКМ). Так, HSP90 на поверхности опухолевых клеток взаимодействует с матриксными металлопротеиназами (MMP2, MMP9), способствуя их активации и ремоделированию ВКМ [96]. Это увеличивает проницаемость матрикса, облегчает инвазию и миграцию клеток и усиливает метастатический потенциал. HSP70 дополнительно стабилизирует ВКМ-связанные белки, усиливая локальные сигнальные узлы и поддерживая эффективность HSP90. В клиническом контексте такие взаимодействия объясняют повышенную агрессивность и резистентность опухолевых клеток, что делает мембранно-ассоциированные HSP привлекательной мишенью для терапевтических вмешательств.

Туннельные нанотрубки (ТНТ) и горизонтальная передача адаптивных программ

Туннельные нанотрубки представляют собой наноразмерные мембранные каналы (50–200 нм), обеспечивающие прямую межклеточную коммуникацию на больших расстояниях, образуя динамические клеточные сети, которые обходят канонические сигнальные пути [97, 98]. Биогенез и функция ТНТ зависят от скоординированной перестройки мембран с участием белков теплового шока и ключевых регуляторных факторов, включая ГТФазу RalA, ГТФазу Rho, комплекс Rac1 и Msec/TNFAIP2 [99, 100]. Через эти структуры клетки обмениваются широким спектром веществ, включая нуклеиновые кислоты, белки, нейромедиаторы [97], токсичные вещества [101] и целые органеллы [102].

Белки теплового шока играют центральную роль в образовании и стабильности ТНТ. Как показано в нашем недавнем исследовании, мембранно-связанный HSP70 (mHSP70) локализуется в богатых глоботриаозилцерамидом (Gb3) липидных рафт-микродоменах и необходим для образования и функционирования ТНТ [6]. Фармакологическое разрушение липидных рафтов или ингибирование mHSP70 вызывает цитоплазматическую релокализацию mHSP70 и приводит к заметной потере ТНТ, напрямую связывая динамику mHSP70 с целостностью ТНТ. Эти результаты позиционируют mHSP70 как структурный и регуляторный компонент ТНТ, хотя механизмы, контролируемые его рекрутирование, еще предстоит определить.

Биогенез ТНТ дополнительно регулируется белком 2, индуцируемым TNF α (TNFAIP2/Msec), который взаимодействует с комплексом RalA, обеспечивая

деформацию мембраны [99, 103]. Стабильность и активность TNFAIP2 зависят от связывания с фосфоинозидами и критически регулируются ERp29 и коннексином-43. Ингибирование ERp29 снижает уровни TNFAIP2 и нарушает сборку RalA, что позволяет идентифицировать TNFAIP2 как ключевой ERp29-зависимый эффектор в образовании ТНТ [103]. Эти результаты предполагают функциональное взаимодействие между шаперонами и регуляторными комплексами ТНТ.

Помимо структурных ролей, HSP участвуют в адаптации к стрессу, опосредованной ТНТ. В ответ на избыток меди белки теплового шока (HSP) совместно с глутатионом и мембранными белками, такими как RalA, регулируют транспортер меди ATP7A, облегчая межклеточный отток меди через туннельные нанотрубки и ограничивая цитотоксичность [104]. Это подчеркивает потенциальную роль ассоциированных с ТНТ белков теплового шока в качестве терапевтических мишеней при нарушениях гомеостаза металлов.

В совокупности взаимодействия между ТНТ, mHSP70, TNFAIP2, ATP7A и ERp29 определяют интегрированную сеть, регулиующую межклеточную коммуникацию и устойчивость к стрессу. Однако регуляция инициации образования ТНТ, выбор переносимого груза и точные механистические роли мембранно-связанных белков теплового шока остаются невыясненными. Учитывая зависимость ТНТ от липидных рафтов, обогащенных Gb3, и белков, связывающих фосфоинозитиды, изменения в липидном метаболизме и составе мембран могут критически влиять на динамику ТНТ, опосредованную белками теплового шока. Понимание того, как конкретные липиды способствуют или подавляют образование ТНТ, может открыть новые пути для воздействия на ТНТ-опосредованную передачу сигналов при заболеваниях.

Эпипаперомно-липидный интерфейс плазматической мембраны в патогенезе заболеваний человека

Мембранно-ассоциированный эпипапером выступает как интегративная платформа, объединяющая внутриклеточные сигнальные каскады, организацию мембранных микродоменов, межклеточную коммуникацию через экзосомы и туннельные нанотрубки, а также регуляцию внеклеточного матрикса. В физиологических условиях эта система поддерживает гомеостаз, адаптивную пластичность клеток и координацию межклеточного взаимодействия. В патологических состояниях — от агрессивных опухолей до хронического воспаления и нейродегенеративных процессов — мембранный эпипапером становится катализатором патологической коммуникации,

устойчивости к стрессу и адаптивной кооперации клеток, что формирует комплексные патологические фенотипы тканей.

В онкологии мембранно-ассоциированный эпидиапером обеспечивает устойчивость опухолевых клеток и поддерживает сигнальные платформы онкогенов [5]. В раке молочной железы мембранная экспрессия HSP90 активирует MMP2 и MMP9, что приводит к локальному разрушению ВКМ и облегчает инвазию. HSP70 стабилизирует ВКМ-связанные белки и интегрины, усиливая агрессивный фенотип [105]. Экзосомы с мембранными HSP90 активируют MET-рецептор в соседних клетках колоректального рака, усиливая пролиферацию и метастатическую активность [106]. В глиобластоме туннельные нанотрубки, стабилизированные мембранными HSP, передают митохондрии и сигнальные комплексы, повышая выживаемость стрессовых клонов и формируя устойчивость к химиотерапии [107].

Патологическая активность мембранного эпидиаперома в онкологии тесно связана с взаимодействием с ВКМ. HSP90 на поверхности клеток напрямую активирует матриксные металлопротеиназы, что увеличивает проницаемость матрикса и способствует инвазии и метастазированию. HSP70 кооптируется в этих комплексах, стабилизируя сигнальные платформы и усиливая агрессивность клеток. Экспериментальные модели рака молочной железы демонстрируют, что ингибирование мембранного HSP90 снижает активность MMP2 и MMP9, уменьшает миграцию клеток и повышает чувствительность к доксорубину, подтверждая трансляционное значение этих белков.

В воспалительных заболеваниях мембранный эпидиапером обеспечивает координацию патологической межклеточной коммуникации. Например, при воспалительном заболевании кишечника мембранные HSP усиливают активацию NF-κB и секрецию IL-6, TNF-α и IL-1β, поддерживая хронизацию воспаления и ремоделирование ВКМ [108]. В хроническом гепатите мембранные HSP способствуют поддержанию активного воспалительного ответа и развитию фиброза, что усиливает повреждение печени [109]. Экспериментальные вмешательства, направленные на блокаду мембранных HSP или ингибирование экзосомного транспорта, приводят к снижению провоспалительной активности и замедлению патологического ремоделирования тканей.

В нервной системе мембранно-ассоциированный эпидиапером играет ключевую роль в нейропротекции и поддержании межклеточного гомеостаза [110, 111]. Мембранные HSP70 и HSP90 стабилизируют NMDA-рецепторы и нейротрофические рецепторы, обеспечивая синаптическую пластичность [112]. Они участвуют в межклеточной передаче мито-

хондрией через TNT, поддерживая энергетический баланс и сигнальные сети нейронов и глиальных клеток. Нарушение этой системы наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях. В модели болезни Альцгеймера дисфункция мембранного эпидиаперома приводит к накоплению бета-амилоида, нарушению синаптической передачи и усилению нейровоспаления [110]. Аналогично при болезни Паркинсона наблюдается накопление альфа-синуклеина и деградация дофаминергических нейронов. Экспериментальные подходы, направленные на повышение экспрессии мембранных HSP или их рекрутирование к липидным рафтам, демонстрируют снижение агрегации патологических белков, улучшение межклеточной передачи митохондрий и частичное восстановление синаптической функции.

В совокупности приведенные данные демонстрируют универсальную роль мембранного эпидиаперома в координации патологической пластичности клеток и тканей.

Интеграция механизмов патогенеза в различных заболеваниях подчеркивает трансляционное значение мембранного эпидиаперома. Он может служить как биомаркером агрессивности опухоли, уровня воспаления или нейродегенеративного повреждения, так и мишенью для терапии. Многоуровневые стратегические подходы включают:

1. Ингибирование мембранных HSP70/HSP90, которое разрушает сигнальные платформы и снижает активность MMP, что уменьшает инвазию и метастазирование опухолевых клеток;
2. Блокаду межклеточной передачи через экзосомы и TNT, ограничивающую горизонтальную передачу стресс-сигналов, патологических белков и митохондрий;
3. Модуляцию мембранного липидного состава, нарушающую стабильность липидных рафтов и препятствующую формированию эпидиаперомно-липидного интерфейса;
4. Регуляцию ВКМ и взаимодействия с MMP, которые ограничивают патологическое ремоделирование тканей при воспалении и опухолевом процессе.

Такие стратегии позволяют одновременно воздействовать на внутриклеточные сигнальные каскады, межклеточные коммуникационные пути и ВКМ, создавая комплексное многокомпонентное вмешательство. В клинической перспективе это открывает возможности для таргетной терапии при онкологических, воспалительных и нейродегенеративных заболеваниях, обеспечивая более эффективное подавление патологических сетей и улучшение прогноза пациентов.

Таким образом, мембранно-ассоциированный эпидиапером выполняет роль ключевого интегратора патологических процессов. Он обеспечивает

функциональное единство клеточной и тканевой стресс-адаптации, связывая внутриклеточные сигнальные каскады, межклеточную коммуникацию и ВКМ. В онкологии это выражается в повышении агрессивности и лекарственной устойчивости опухолевых клеток, при хроническом воспалении — в поддержании патологического цикла воспалительных реакций, а при нейродегенеративных процессах — в ускорении накопления патологических белков и нейровоспаления.

Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что целевое воздействие на мембранно-ассоциированный эпипшапером может стать универсальной стратегией трансляционной медицины, объединяя молекулярный, клеточный и тканевой уровни патогенеза, создавая возможности для разработки многоуровневых терапевтических вмешательств, которые одновременно воздействуют на сигнальные каскады, межклеточные коммуникации и ВКМ. Это делает эпипшапером плазматической мембраны ключевым объектом для дальнейших исследований и клинических разработок, обеспечивая перспективу комплексного воздействия на патологические процессы различных заболеваний человека.

Заключение

Настоящая работа впервые предлагает рассматривать мембранно-ассоциированный эпипшапером как центральную интегративную платформу, объединяющую протеостаз, биофизику мембран и межклеточную коммуникацию. В отличие от традиционного представления об эпипшапероме, локализованном в цитоплазме, мембранно-ассоциированный эпипшапером формирует эпипшаперомно-липидный интерфейс, который стабилизирует липидно-белковые микродомены, координирует сигнальные каскады и регулирует взаимодействие с внеклеточным матриксом.

Разработанная концепция объясняет роль мембранных HSP в патогенезе различных заболеваний человека, включая онкологические, воспалительные и нейродегенеративные процессы. В опухолевых тканях мембранные HSP способствуют ремоделированию ВКМ, формированию сигнальных платформ и межклеточному распространению стресс-сигналов, что усиливает инвазивность и устойчивость клеток к терапии. В хроническом воспалении они поддерживают патологическую коммуникацию между иммунными и тканевыми клетками, координируют секрецию цитокинов и ремоделирование матрикса. В нервной ткани нарушение мембранного эпипшаперома способствует накоплению патологических белков, нейровоспалению и дегенерации нейрональных сетей.

Работа объединяет механистические, экспериментальные и трансляционные аспекты, демонстрируя,

что мембранно-ассоциированный эпипшапером может служить одновременно биомаркером и терапевтической мишенью. Экспериментальные данные показывают эффективность ингибирования мембранных HSP, блокирования экзосомного транспорта и ТНТ, а также модуляции мембранного липидного состава для ограничения патологической пластичности клеток. Эти подходы позволяют разрабатывать многоуровневые терапевтические стратегии, направленные на подавление агрессивных и устойчивых к терапии фенотипов клеток.

Концепция мембранно-ассоциированного эпипшаперома как интегративной платформы клеточной стресс-адаптации и межклеточной коммуникации открывает новые горизонты для исследований патогенеза заболеваний на уровне клеточной мембраны и тканевой организации, а также создает основу для разработки таргетных терапевтических стратегий при раке, хроническом воспалении и нейродегенеративных заболеваниях.

Таким образом, мембранно-ассоциированный эпипшапером выступает как ключевой элемент трансляционной медицины, объединяющий фундаментальные биологические механизмы с практическими подходами к лечению сложных патологий. Подход, предложенный в работе, позволяет глубже понять взаимодействие клеток с их микросредой, механизм межклеточного обмена и роль протеинов стресса в поддержании патологической устойчивости тканей, что открывает перспективу для разработки комплексной и персонализированной терапии в клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Автор заявляет об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The author declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список источников / References

1. Rodina A, Wang T, Yan P, et al. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. *Nature*. 2016;538(7625):397–401. <https://doi.org/10.1038/nature19807>
2. Wang T, Rodina A, Dunphy MP, et al. Chaperome heterogeneity and its implications for cancer study and treatment. *J Biol Chem*. 2019;294(6):2162–2179. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV118.002811>

3. Fedorov V, Kurkin A, Fofanov G, et al. Heat Shock Protein Chaperome Is a Multi-Faceted Vector for Tumor Cell Migratory Activity, Invasion, and Metastasis. *Cells*. 2025;14(23):1837. <https://doi.org/10.3390/cells14231837>
4. Pasala C, Digwal CS, Sharma S, et al. Epichaperomes: redefining chaperone biology and therapeutic strategies in complex diseases. *RSC Chem Biol*. 2025;6(5):678–698. <https://doi.org/10.1039/d5cb00010f>
5. Amissah HA, Likhomanova R, Opoku G, et al. Plasma Membrane Epichaperome-Lipid Interface: Regulating Dynamics and Trafficking. *Cells*. 2025;14(20):1582. <https://doi.org/10.3390/cells14201582>
6. Reindl J, Shevtsov M, Dollinger G, et al. Membrane Hsp70-supported cell-to-cell connections via tunneling nanotubes revealed by live-cell STED nanoscopy. *Cell Stress Chaperones*. 2019;24(1):213–221. <https://doi.org/10.1007/s12192-018-00958-w>
7. Amissah HA, Antwi MH, Amissah TA, et al. More than Just Protein Folding: The Epichaperome, Mastermind of the Cancer Cell. *Cells*. 2025;14(3):204. <https://doi.org/10.3390/cells14030204>
8. Digwal CS, Sharma S, Santhaseela AR, et al. Epichaperomes as a Gateway to Understanding, Diagnosing, and Treating Disease Through Rebalancing Protein–Protein Interaction Networks. In: Kostic M, Jones LH, editors. *Protein Homeostasis in Drug Discovery: a Chemical Biology Perspective*. John Wiley & Sons, Inc; 2022. p. 1–26. <https://doi.org/10.1002/9781119774198.ch1>
9. Ke X, Chen J, Peng L, et al. Heat shock protein 90/Akt pathway participates in the cardioprotective effect of exogenous hydrogen sulfide against high glucose-induced injury to H9c2 cells Corrigendum. *Int J Mol Med*. 2017;39(4):1001–1010. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2891>
10. Rodina A, Wang T, Yan P, et al. The epichaperome is an integrated chaperome network that facilitates tumour survival. *Nature*. 2016;538(7625):397–401. <https://doi.org/10.1038/nature19807>
11. Zhang H, Burrows F. Targeting multiple signal transduction pathways through inhibition of Hsp90. *Journal of Molecular Medicine*. 2004;82(8):488–499. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0549-9>
12. Manik C, Mindaugas A, Thorsten S, et al. The PI3K/Akt signaling pathway regulates the expression of Hsp70, which critically contributes to Hsp90-chaperone function and tumor cell survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2013;98(7):1132–1141. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066175>
13. Paszek A, Kardyńska M, Bagnall J, et al. Heat shock response regulates stimulus-specificity and sensitivity of the pro-inflammatory NF-κB signalling. *Cell Communication and Signaling*. 2020;18(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00583-0>
14. Kourtis N, Lazaris C, Hockemeyer K, et al. Oncogenic hijacking of the stress response machinery in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature Medicine*. 2018;24(8):1157–1166. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0105-8>
15. Liang Y, Wang Y, Zhang Y, et al. HSPB1 facilitates chemoresistance through inhibiting ferroptotic cancer cell death and regulating NF-κB signaling pathway in breast cancer. *Cell Death and Disease*. 2023;14(7):434. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05972-0>
16. Singh MK, Shin Y, Ju S, et al. Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4209. <https://doi.org/10.3390/ijms25084209>
17. Wang X, Zhang Y, Zhao Y, et al. CD24 promoted cancer cell angiogenesis via Hsp90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(34):55663–55676. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10971>
18. Chong KY, Kang M, Garofalo F, et al. Inhibition of Heat Shock Protein 90 suppresses TWIST1 Transcription. *Mol Pharmacol*. 2019;96(2):168–179. <https://doi.org/10.1124/mol.119.116137>
19. Schumacher JA, Crockett DK, Elenitoba-Johnson KSJ, et al. Proteome-wide changes induced by the Hsp90 inhibitor, geldanamycin in anaplastic large cell lymphoma cells. *Proteomics*. 2007;7(15):2603–2616. <https://doi.org/10.1002/pmic.200700108>
20. Schumacher JA, Crockett DK, Elenitoba-Johnson KS, et al. Proteome-wide changes induced by the Hsp90 inhibitor, geldanamycin in anaplastic large cell lymphoma cells. *Proteomics*. 2007;7(15):2603–2616. <https://doi.org/10.1002/pmic.200700108>
21. Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(4):183–203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
22. Ke X, Chen J, Peng L, et al. Heat shock protein 90/Akt pathway participates in the cardioprotective effect of exogenous hydrogen sulfide against high glucose-induced injury to H9c2 cells. *Int J Mol Med*. 2017;39(4):1001–1010. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2891>
23. Chatterjee M, Andrusis M, Stühmer T, et al. The PI3K/Akt signaling pathway regulates the expression of Hsp70, which critically contributes to Hsp90-chaperone function and tumor cell survival in multiple myeloma. *Haematologica*. 2013;98(7):1132–1141. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.066175>
24. Zong H, Gozman A, Caldas-Lopes E, et al. A Hyperactive Signalosome in Acute Myeloid Leukemia Drives Addiction to a Tumor-Specific Hsp90 Species. *Cell Rep*. 2015;13(10):2159–2173. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.10.073>
25. Liu T, Zhang L, Joo D, et al. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
26. Lee KH, Lee CT, Kim YW, et al. Heat shock protein 70 negatively regulates the heat-shock-induced suppression of the IκappaB/NF-kappaB cascade by facilitating IκappaB kinase renaturation and blocking its further denaturation. *Exp Cell Res*. 2005;307(1):276–284. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.03.014>
27. Kourtis N, Lazaris C, Hockemeyer K, et al. Oncogenic hijacking of the stress response machinery in T cell acute lym-

- phoblastic leukemia. *Nat Med.* 2018;24(8):1157–1166. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0105-8>
28. Paszek A, Kardyńska M, Bagnall J, et al. Heat shock response regulates stimulus-specificity and sensitivity of the pro-inflammatory NF- κ B signalling. *Cell Commun Signal.* 2020; 18(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00583-0>
 29. Liang Y, Wang Y, Zhang Y, et al. HSPB1 facilitates chemoresistance through inhibiting ferroptotic cancer cell death and regulating NF- κ B signaling pathway in breast cancer. *Cell Death Dis.* 2023;14(7):434. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05972-0>
 30. Jacobs MD, Harrison SC. Structure of an Ikappa-Balpha/NF-kappaB complex. *Cell.* 1998;95(6):749–758. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81698-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81698-0)
 31. Liu S, Shen G, Zhou X, et al. Hsp90 Promotes Gastric Cancer Cell Metastasis and Stemness by Regulating the Regional Distribution of Glycolysis-Related Metabolic Enzymes in the Cytoplasm. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wuerttemberg, Germany).* 2024;11(33):e2310109. <https://doi.org/10.1002/adv.202310109>
 32. Hance MW, Dole K, Gopal U, et al. Secreted Hsp90 is a novel regulator of the epithelial to mesenchymal transition (EMT) in prostate cancer. *The Journal of biological chemistry.* 2012;287(45):37732–37744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.389015>
 33. Singh MK, Shin Y, Ju S, et al. Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4209. <https://doi.org/10.3390/ijms25084209>
 34. Wang X, Zhang Y, Zhao Y, et al. CD24 promoted cancer cell angiogenesis via Hsp90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7(34):55663–55676. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10971>
 35. Zhang H, Burrows F. Targeting multiple signal transduction pathways through inhibition of Hsp90. *J Mol Med (Berl).* 2004;82(8):488–499. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0549-9>
 36. Multhoff G, Botzler C, Jennen L, et al. Heat shock protein 72 on tumor cells: a recognition structure for natural killer cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950).* 1997; 158(9):4341–4350.
 37. Shevtsov M, Huile G, Multhoff G. Membrane heat shock protein 70: a theranostic target for cancer therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1738):20160526. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0526>
 38. Guzhova IV, Shevtsov MA, Abkin SV, et al. Intracellular and extracellular Hsp70 chaperone as a target for cancer therapy. *Int J Hyperthermia.* 2013;29(5):399–408. <https://doi.org/10.3109/02656736.2013.807439>
 39. Gross C, Koelch W, DeMaio A, et al. Cell surface-bound heat shock protein 70 (Hsp70) mediates perforin-independent apoptosis by specific binding and uptake of granzyme B. *J Biol Chem.* 2003;278(42):41173–41181. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302644200>
 40. Shevtsov M, Balogi Z, Khachatryan W, et al. Membrane-Associated Heat Shock Proteins in Oncology: From Basic Research to New Theranostic Targets. *Cells.* 2020;9(5):1263. <https://doi.org/10.3390/cells9051263>
 41. Likhomanova R, Oganessian E, Yudintceva N, et al. Glioblastoma cell motility and invasion is regulated by membrane-associated heat shock protein Hsp70. *J Neurooncol.* 2025;175(1):255–265. <https://doi.org/10.1007/s11060-025-05127-5>
 42. Tagaeva R, Efimova S, Ischenko A, et al. A new look at Hsp70 activity in phosphatidylserine-enriched membranes: chaperone-induced quasi-interdigitated lipid phase. *Sci Rep.* 2023;13(1):19233. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46131-x>
 43. Makky A, Czajor J, Kononov O, et al. X-ray reflectivity study of the heat shock protein Hsp70 interaction with an artificial cell membrane model. *Sci Rep.* 2023;13(1):19157. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46066-3>
 44. Gehrmann M, Liebisch G, Schmitz G, et al. Tumor-specific Hsp70 plasma membrane localization is enabled by the glycosphingolipid Gb3. *PLoS One.* 2008;3(4):e1925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001925>
 45. Mollinedo F, Gajate C. Lipid rafts as signaling hubs in cancer cell survival/death and invasion: implications in tumor progression and therapy: Thematic Review Series: Biology of Lipid Rafts. *Journal of Lipid Research.* 2020;61(5):611–635. <https://doi.org/10.1194/jlr.TR119000439>
 46. Anselmo S, Bonaccorso E, Gangemi C, et al. Lipid Rafts in Signalling, Diseases, and Infections: What Can Be Learned from Fluorescence Techniques? *Membranes.* 2025;15(1):6. <https://doi.org/10.3390/membranes15010006>
 47. Codini M, Garcia-Gil M, Albi E. Cholesterol and sphingolipid enriched lipid rafts as therapeutic targets in cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2). <https://doi.org/10.3390/ijms22020726>
 48. Elmallah MIY, Cordonnier M, Vautrot V, et al. Membrane-anchored heat-shock protein 70 (Hsp70) in cancer. *Cancer Lett.* 2020;469:134–141. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.037>
 49. Shevtsov M, Bobkov D, Yudintceva N, et al. Membrane-bound Heat Shock Protein mHsp70 Is Required for Migration and Invasion of Brain Tumors. *Cancer Res Commun.* 2024;4(8):2025–2044. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-24-0094>
 50. Thakur G, Sathe G, Kundu I, et al. Membrane Interactome of a Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Reveals GRP78 as a Novel Binding Partner in PC3, a Metastatic Prostate Cancer Cell Line. *Front Immunol.* 2020;11:600660. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.600660>
 51. Dores-Silva PR, Cauvi DM, Coto ALS, et al. Interaction of HSPA5 (Grp78, BIP) with negatively charged phospholipid membranes via oligomerization involving the N-terminal end domain. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(6):979–991. <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01134-9>
 52. Shani G, Fischer WH, Justice NJ, et al. GRP78 and Cripto form a complex at the cell surface and collaborate to inhibit transforming growth factor beta signaling and enhance cell growth. *Mol Cell Biol.* 2008;28(2):666–677. <https://doi.org/10.1128/MCB.01716-07>

53. Shi W, Xu G, Wang C, et al. Heat shock 70-kDa protein 5 (Hspa5) is essential for pronephros formation by mediating retinoic acid signaling. *J Biol Chem*. 2015;290(1):577–589. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.591628>
54. Al-Hashimi AA, Caldwell J, Gonzalez-Gronow M, et al. Binding of anti-GRP78 autoantibodies to cell surface GRP78 increases tissue factor procoagulant activity via the release of calcium from endoplasmic reticulum stores. *J Biol Chem*. 2010;285(37):28912–28923. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.119107>
55. Feng X, Ning M, Chen B, et al. Comparative IP-MS Reveals HSPA5 and HSPA8 Interacting with Hemagglutinin Protein to Promote the Replication of Influenza A Virus. *Pathogens*. 2025;14(6):535. <https://doi.org/10.3390/pathogens14060535>
56. Ibrahim IM, Elfiky AA, Elgohary AM. Recognition through GRP78 is enhanced in the UK, South African, and Brazilian variants of SARS-CoV-2; An in silico perspective. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;562:89–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.058>
57. Joshi P, Garg S, Mani S, et al. Targeting host inducible-heat shock protein 70 with PES-Cl is a promising antiviral strategy against SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Int J Biol Macromol*. 2024;279(Pt 1):135069. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.135069>
58. Sriratanasak N, Chunchacha P, Ei ZZ, et al. Cisplatin Induces Senescent Lung Cancer Cell-Mediated Stemness Induction via GRP78/Akt-Dependent Mechanism. *Biomedicines*. 2022;10(11):2703. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112703>
59. Chen C, Feng C, Luo Q, et al. CD5L up-regulates the TGF- β signaling pathway and promotes renal fibrosis. *Life Sci*. 2024;354:122945. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122945>
60. Han JM, Park SG, Liu B, et al. Aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional protein 1/p43 controls endoplasmic reticulum retention of heat shock protein gp96: its pathological implications in lupus-like autoimmune diseases. *Am J Pathol*. 2007;170(6):2042–2054. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061266>
61. Scarneo SA, Smith AP, Favret J, et al. Expression of membrane Hsp90 is a molecular signature of T cell activation. *Sci Rep*. 2022;12(1):18091. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22788-8>
62. Randow F, Seed B. Endoplasmic reticulum chaperone gp96 is required for innate immunity but not cell viability. *Nat Cell Biol*. 2001;3(10):891–896. <https://doi.org/10.1038/ncb1001-891>
63. Liu B, Dai J, Zheng H, et al. Cell surface expression of an endoplasmic reticulum resident heat shock protein gp96 triggers MyD88-dependent systemic autoimmune diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2003;100(26):15824–15829. <https://doi.org/10.1073/pnas.2635458100>
64. Li X, Wang B, Liu W, et al. Blockage of conformational changes of heat shock protein gp96 on cell membrane by a α -helix peptide inhibits HER2 dimerization and signaling in breast cancer. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124647>
65. Hou J, Li X, Li C, et al. Plasma membrane gp96 enhances invasion and metastatic potential of liver cancer via regulation of uPAR. *Molecular oncology*. 2015;9(7):1312–1323. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.03.004>
66. Tsvetkova NM, Horváth I, Török Z, et al. Small heat-shock proteins regulate membrane lipid polymorphism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2002;99(21):13504–13509. <https://doi.org/10.1073/pnas.192468399>
67. Timsina R, Khadka NK, Maldonado D, et al. Interaction of alpha-crystallin with four major phospholipids of eye lens membranes. *Exp Eye Res*. 2021;202:108337. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108337>
68. Török Z, Goloubinoff P, Horváth I, et al. Synechocystis HSP17 is an amphitropic protein that stabilizes heat-stressed membranes and binds denatured proteins for subsequent chaperone-mediated refolding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2001;98(6):3098–3103. <https://doi.org/10.1073/pnas.051619498>
69. Gehrmann M, Marienhagen J, Eichholtz-Wirth H, et al. Dual function of membrane-bound heat shock protein 70 (Hsp70), Bag-4, and Hsp40: protection against radiation-induced effects and target structure for natural killer cells. *Cell death and differentiation*. 2005;12(1):38–51. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401510>
70. Cappello F, Conway de Macario E, Marasà L, et al. Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(6):801–809. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.6.6281>
71. Meshalkina DA, Shevtsov MA, Dobrodumov AV, et al. Knock-down of Hdj2/DNAJA1 co-chaperone results in an unexpected burst of tumorigenicity of C6 glioblastoma cells. *Oncotarget*. 2016;7(16):22050–22063. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7872>
72. Almeida PF. Thermodynamics of lipid interactions in complex bilayers. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1788(1):72–85. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.08.007>
73. Sezgin E, Levental I, Mayor S, et al. The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(6):361–374. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.16>
74. De Maio A, Hightower L. The interaction of heat shock proteins with cellular membranes: a historical perspective. *Cell Stress Chaperones*. 2021;26(5):769–783. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01228-y>
75. Nimmervoll B, Chtcheglova LA, Juhasz K, et al. Cell surface localised Hsp70 is a cancer specific regulator of clathrin-independent endocytosis. *FEBS Lett*. 2015;589(19 Pt B):2747–2753. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.07.037>
76. Ma DK, Li Z, Lu AY, et al. Acyl-CoA dehydrogenase drives heat adaptation by sequestering fatty acids. *Cell*. 2015;161(5):1152–1163. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.026>
77. Panconi L, Lorenz CD, May RC, et al. Phospholipid tail asymmetry allows cellular adaptation to anoxic environments.

- J Biol Chem.* 2023;299(9):105134. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105134>
78. Kumarage T, Gupta S, Morris NB, et al. Cholesterol modulates membrane elasticity via unified biophysical laws. *Nat Commun.* 2025;16(1):7024. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62106-0>
 79. Kaddah S, Khreich N, Kaddah F, et al. Cholesterol modulates the liposome membrane fluidity and permeability for a hydrophilic molecule. *Food Chem Toxicol.* 2018;113:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.017>
 80. Aguilar J, Malacrida L, Gunther G, et al. Cells immersed in collagen matrices show a decrease in plasma membrane fluidity as the matrix stiffness increases. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2023;1865(7):184176. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2023.184176>
 81. Umebayashi M, Takemoto S, Reymond L, et al. A covalently linked probe to monitor local membrane properties surrounding plasma membrane proteins. *J Cell Biol.* 2023;222(3):e202206119. <https://doi.org/10.1083/jcb.202206119>
 82. Lin BJ, Tsao SH, Chen A, et al. Lipid rafts sense and direct electric field-induced migration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(32):8568–8573. <https://doi.org/10.1073/pnas.1702526114>
 83. Mangiarotti A, Sabri E, Schmidt KV, et al. Lipid packing and cholesterol content regulate membrane wetting and remodeling by biomolecular condensates. *Nat Commun.* 2025;16(1):2756. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57985-2>
 84. Findlay HE, Booth PJ. The folding, stability and function of lactose permease differ in their dependence on bilayer lipid composition. *Sci Rep.* 2017;7(1):13056. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13290-7>
 85. Dores-Silva PR, Cauvi DM, Coto ALS, et al. Human heat shock cognate protein (HSC70/HSPA8) interacts with negatively charged phospholipids by a different mechanism than other HSP70s and brings HSP90 into membranes. *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(4):671–684. <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01210-8>
 86. Chowdary TK, Raman B, Ramakrishna T, et al. Interaction of mammalian Hsp22 with lipid membranes. *Biochem J.* 2007;401(2):437–445. <https://doi.org/10.1042/BJ20061046>
 87. Csoboz B, Gombos I, Kóta Z, et al. The Small Heat Shock Protein, HSPB1, Interacts with and Modulates the Physical Structure of Membranes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):947–956. <https://doi.org/10.3390/ijms23137317>
 88. Secco V, Tiago T, Staats R, et al. HSPB6: A lipid-dependent molecular chaperone inhibits α -synuclein aggregation. *iScience.* 2024;27(9):110657. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110657>
 89. Maitre M, Weidmann S, Rieu A, et al. The oligomer plasticity of the small heat-shock protein Lo18 from *Oenococcus oeni* influences its role in both membrane stabilization and protein protection. *Biochem J.* 2012;444(1):97–104. <https://doi.org/10.1042/BJ20120066>
 90. Yang E, Wang X, Gong Z, et al. Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):242. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00359-5>
 91. Caponnetto F, Manini I, Skrap M, et al. Size-dependent cellular uptake of exosomes. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine.* 2017;13(3):1011–1020. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.12.009>
 92. Isaac R, Reis FCG, Ying W, et al. Exosomes as mediators of intercellular crosstalk in metabolism. *Cell Metab.* 2021;33(9):1744–1762. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.08.006>
 93. Svensson KJ, Christianson HC, Wittrup A, et al. Exosome uptake depends on ERK1/2-heat shock protein 27 signaling and lipid Raft-mediated endocytosis negatively regulated by caveolin-1. *J Biol Chem.* 2013;288(24):17713–17724. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.445403>
 94. Logan CJ, Staton CC, Oliver JT, et al. Thermotolerance in *S. cerevisiae* as a model to study extracellular vesicle biology. *J Extracell Vesicles.* 2024;13(5):e12431. <https://doi.org/10.1002/jev2.12431>
 95. Bonsergent E, Grisard E, Buchrieser J, et al. Quantitative characterization of extracellular vesicle uptake and content delivery within mammalian cells. *Nat Commun.* 2021;12(1):1864. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22126-y>
 96. Singh P, Jay DG. The role of eHsp90 in extracellular Matrix Remodeling, Tumor Invasiveness, and Metastasis. *Cancers (Basel).* 2024;16(22):3873. <https://doi.org/10.3390/cancers16223873>
 97. Gong Z, Wu T, Zhao Y, et al. Intercellular tunneling nanotubes as natural biophotonic conveyors. *ACS Nano.* 2025;19(1):1036–1043. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c12681>
 98. Sartori-Rupp A, Cordero Cervantes D, Pepe A, et al. Correlative cryo-electron microscopy reveals the structure of TNTs in neuronal cells. *Nat Commun.* 2019;10(1):342. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08178-7>
 99. Hase K, Kimura S, Takatsu H, et al. M-Sec promotes membrane nanotube formation by interacting with Ral and the exocyst complex. *Nat Cell Biol.* 2009;11(12):1427–1432. <https://doi.org/10.1038/ncb1990>
 100. Hanna SJ, McCoy-Simandle K, Miskolci V, et al. The Role of Rho-GTPases and actin polymerization during Macrophage Tunneling Nanotube Biogenesis. *Sci Rep.* 2017;7(1):8547. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08950-7>
 101. Scheiblich H, Eikens F, Wischhof L, et al. Microglia rescue neurons from aggregate-induced neuronal dysfunction and death through tunneling nanotubes. *Neuron.* 2024;112(18):3106–3125.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.06.029>
 102. Wang X, Gerdes HH. Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ.* 2015;22(7):1181–1191. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.211>
 103. Kimura S, Yamashita M, Yamakami-Kimura M, et al. Distinct roles for the N- and C-terminal regions of M-Sec in plasma membrane deformation during tunneling nanotube formation. *Sci Rep.* 2016;6:33548. <https://doi.org/10.1038/srep33548>
 104. Luo Y, Pezacki AT, Matier CD, et al. A novel route of intercellular copper transport and detoxification in oyster hemo-

- cytes. *J Hazard Mater.* 2024;476:135003. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.135003>
105. Juhasz K, Lipp AM, Nimmervoll B, et al. The complex function of hsp70 in metastatic cancer. *Cancers (Basel).* 2013;6(1):42–66. <https://doi.org/10.3390/cancers6010042>
106. Wu Z, Fang ZX, Hou YY, et al. Exosomes in metastasis of colorectal cancers: Friends or foes? *World J Gastrointest Oncol.* 2023;15(5):731–756. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i5.731>
107. Osswald M, Jung E, Sahm F, et al. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network. *Nature.* 2015;528(7580):93–98. <https://doi.org/10.1038/nature16071>
108. Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, et al. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest.* 2010;120(2):457–471. <https://doi.org/10.1172/JCI40483>
109. Zhang X, Zhang X, Huang W, et al. The role of heat shock proteins in the regulation of fibrotic diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;135:111067. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111067>
110. Ginsberg SD, Neubert TA, Sharma S, et al. Disease-specific interactome alterations via epichaperomics: the case for Alzheimer’s disease. *Febs j.* 2022;289(8):2047–2066. <https://doi.org/10.1111/febs.16031>
111. Ginsberg SD, Joshi S, Sharma S, et al. The penalty of stress — Epichaperomes negatively reshaping the brain in neurodegenerative disorders. *J Neurochem.* 2021;159(6):958–979. <https://doi.org/10.1111/jnc.15525>
112. Lackie RE, Maciejewski A, Ostapchenko VG, et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience.* 2017;11:254. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00254>

Информация об авторе:

Шевцов Максим Алексеевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии» РАН, Санкт-Петербург, Россия, Shevtsov-max@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-2239>.

Author information:

Maxim A. Shevtsov, DSc in Biological Science, Senior Researcher at the Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, Shevtsov-max.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-2239>.

Поступила в редакцию / Received: 30.01.2026

Принята к публикации / Accepted: 16.03.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 614,8:617,001:616,001,089
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-60-81>

Достижения и инновации военной и трансляционной медицины в ходе специальной военной операции (2022–2026 гг.)

**А. Н. Казанцев, К. Н. Вшивков, Д. Ю. Нескоромный,
Р. Р. Тенишев, О. В. Алексеев, В. Н. Холматов**

Военно-полевой госпиталь Федерального государственного казенного учреждения «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) Воздушно-десантных войск» Министерства обороны Российской Федерации, зона специальной военной операции

Контактная информация:

Казанцев Антон Николаевич,
Военно-полевой госпиталь ФГКУ
«36 отдельный медицинский отряд
(аэромобильный) ВДВ» Минобороны
России,
зона специальной военной операции.
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Резюме

Период специальной военной операции (2022–2026 гг.) стал для российской военной медицины эпохой глубокой и всесторонней трансформации, вызванной беспрецедентными вызовами: высокой интенсивностью боевых действий, преобладанием минно-взрывной травмы и политравмы в структуре санитарных потерь, а также необходимостью оказания помощи в условиях массового и нерегулярного поступления раненых. Проведенный анализ 78 научных публикаций демонстрирует, что ответом на эти вызовы стала не просто адаптация, а качественная перестройка всей системы лечебно-эвакуационного обеспечения. Классическая линейная этапность уступила место сетцентричной модели, где ключевую роль играют мобильные передовые медицинские группы и аэромобильные отряды, а «вертикальная» эвакуация санитарной авиацией позволила сократить время доставки тяжелораненых в многопрофильные госпитали до 60–90 мин. В клинической практике произошел настоящий технологический прорыв: принципы Damage Control Surgery стали стандартом при лечении политравмы, а в сосудистой хирургии приоритет перешел к эндоваскулярным и гибридным методам, что изменило подходы к лечению травматических псевдоаневризм и артериовенозных фистул. Параллельно с этим были стандартизированы протоколы массивной трансфузии, что стало ключевым фактором снижения летальности при острой кровопотере, и внедрены современные схемы многоуровневого обезболивания, включая легализованное применение наркотических анальгетиков на догоспитальном этапе. Сформировалась непрерывная система этапной медицинской и психологической реабилитации, интегрирующая высокотехнологичное протезирование, включая биоуправляемые протезы, методы борьбы с фантомно-болевым синдромом (ботулинотерапия, зеркальная терапия) и роботизированные экзоскелеты. Полученный опыт, основанный на тесной интеграции военных и гражданских медицинских служб, не только сформировал новый золотой стандарт оказания помощи при тяжелой боевой травме, но и стал мощным катализатором инноваций, результаты которых имеют стратегическое значение для развития всей системы здравоохранения, особенно в области медицины катастроф.

Ключевые слова: специальная военная операция, трансляционная медицина, боевая хирургическая травма, тактическая медицина, хирургия контроля повреждений, политравма, минно-взрывные ранения, гибридная хирургия, военно-полевая хирургия, медицинская реабилитация, протезирование

Для цитирования: Казанцев А.Н., Вшивков К.Н., Нескоромный Д.Ю. и др. Достижения и инновации военной и трансляционной медицины в ходе специальной военной операции (2022–2026 гг.). *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):60–81. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-60-81>; <https://elibrary.ru/JROWNZ>

Achievements and innovations in military and translational medicine during the special military operation (2022–2026)

Anton N. Kazantsev, Konstantin N. Vshivkov, Dmitry Yu. Neskromny, Ramil R. Tenishev, Oleg V. Alekseev, Vadim N. Kholmatov

Military field hospital of the Federal State Budgetary Institution “36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Troops” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Special Military Operation Zone

Corresponding author:

Anton N. Kazantsev,
Military field hospital of the FSBI “36th
Separate Medical Detachment (Airmobile)
of the Airborne Troops” of the Ministry of
Defense of the Russian Federation,
Special Military Operation Zone.
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Abstract

The period of the Special Military Operation (2022–2026) marked an era of profound and comprehensive transformation for Russian military medicine, driven by unprecedented challenges: the high intensity of combat operations, the predominance of mine-blast trauma and polytrauma in the structure of sanitary losses, and the need to provide care under conditions of mass and irregular influx of the wounded. An analysis of 78 scientific publications demonstrates that the response to these challenges was not merely adaptation, but a fundamental restructuring of the entire medical evacuation and treatment system. The classical linear staging gave way to a network-centric model, where mobile forward medical groups and aeromobile units play a key role, while “vertical” evacuation by air ambulance has reduced the time for delivering severely wounded patients to multidisciplinary hospitals to 60–90 minutes. In clinical practice, a true technological breakthrough occurred: the principles of Damage Control Surgery became the standard for treating polytrauma, and in vascular surgery, priority shifted to endovascular and hybrid methods, fundamentally changing approaches to treating traumatic pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas. Concurrently, massive transfusion protocols were standardized, becoming a key factor in reducing mortality from acute blood loss, and modern multimodal analgesia protocols were introduced, including the legalized use of narcotic analgesics at the pre-hospital stage. A continuous system of staged medical and psychological rehabilitation has been established, integrating high-tech prosthetics, including myoelectric prostheses, methods for managing phantom limb pain (botulinum therapy, mirror therapy), and robotic exoskeletons. The accumulated experience, grounded in the close integration of military and civilian medical services, has not only forged a new “gold standard” for managing severe combat trauma but has also acted as a powerful catalyst for innovation, with outcomes that hold strategic significance for the development of the entire healthcare system, particularly in the field of disaster medicine.

Keywords: Special Military Operation, translational medicine, combat surgical trauma, tactical medicine, damage control surgery, polytrauma, mine-blast injuries, hybrid surgery, military field surgery, medical rehabilitation, prosthetics

For citation: Kazantsev AN, Vshivkov KN, Neskromny DYU, et al. Achievements and innovations in military and translational medicine during the special military operation (2022–2026). *Translational Medicine*. 2026;13(1):60–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-60-81>; <https://elibrary.ru/JROWNZ>

Список сокращений: АВФ — артериовенозная фистула, БПЛА — беспилотный летательный аппарат, ИА УК — индивидуальная аптечка усиленного комплекта, ИИ — искусственный интеллект, КТ — компьютерная томография, ЛБС — линия боевого соприкосновения, ЛЭО — лечебно-эвакуационное обеспечение, МВТ — минно-взрывная травма, МТ — массивная трансфузия, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПМГ — передовая медицинская группа, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство, РИНЦ — Российский индекс научного цитирования, СВО — специальная военная операция, ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция, ТСР — технические средства реабилитации, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФБС — фантомно-болевого синдром, ЧМТ — черепно-мозговая травма, ЧС — чрезвычайная ситуация, eFAST (Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma) — расширенное целенаправленное ультразвуковое исследование при травме, CAD/CAM (Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing) — автоматизированное проектирование и автоматизированное производство, DCS (Damage Control Surgery) — хирургия контроля повреждений, MASCAL (Mass Casualty) — массовое поступление раненых, NPWT (Negative Pressure Wound Therapy) — вакуумная терапия ран, VR (Virtual Reality) — виртуальная реальность.

Введение

Специальная военная операция (СВО), начавшаяся в 2022 г., предъявила беспрецедентные требования к системе медицинского обеспечения Вооруженных Сил Российской Федерации. Характер современного боя, широкое применение артиллерии, беспилотных летательных аппаратов (БПЛА) и минно-взрывных средств привело к формированию специфической структуры санитарных потерь, отличающейся высокой долей сочетанных (политравма), множественных и минно-взрывных ранений [1–3]. В отличие от локальных конфликтов прошлых десятилетий, интенсивность боевых действий, использование высокоточного оружия и масштабность театра военных действий потребовали от системы здравоохранения не только количественного увеличения мощностей, но и качественной трансформации подходов к оказанию помощи на всех этапах. По данным анализа итогов деятельности медицинской службы за 2023–2024 гг., до 75 % всех санитарных потерь составляют раненые и среди них преобладают тяжелые и крайне тяжелые категории [4–5].

Эти условия стали мощным катализатором для практической апробации, адаптации и внедрения инновационных медицинских технологий, а также

для переосмысления организационных основ военно-полевой хирургии. Возникла необходимость интеграции передового мирового опыта (в частности, наработок в Афганистане и Ираке) с классическими принципами отечественной военно-медицинской школы. Процесс шел параллельно на нескольких уровнях: тактическом (оказание помощи на поле боя), оперативном (работа медицинских подразделений и госпиталей) и стратегическом (управление санитарными потерями, система реабилитации). Накопленный опыт требует глубокого научного осмысления, систематизации и трансляции в учебный процесс и повседневную практику.

Целью данного исследования является проведение обзора научной литературы для выявления ключевых достижений и инновационных тенденций в области военной и трансляционной медицины в ходе СВО.

Научная новизна работы заключается в первом комплексном междисциплинарном анализе превалярующего массива публикаций, посвященных медицинскому опыту СВО. В отличие от узкоспециализированных обзоров, эта статья интегрирует данные из областей хирургии, терапии, радиологии, реабилитологии и организации здравоохранения, выстраивая целостную картину трансформации военной и трансляционной медицины.

Методология обзора. Для достижения цели исследования был сформирован репрезентативный корпус из 78 научных публикаций, вышедших в период 2022–2026 гг. Отбор источников проводился по четко установленным критериям.

Критерии включения:

- Хронология: публикации, вышедшие в период 2022–2026 гг. включительно, что соответствует активной фазе накопления и первичного анализа опыта СВО.

- Тематическая релевантность: прямое отношение к медицинскому обеспечению, диагностике, лечению (включая хирургическое, терапевтическое, реанимационное), реабилитации и организации помощи при боевой травме, полученной в ходе СВО. Рассматривались работы, основанные как на данных медицинской службы ВС РФ, так и на опыте гражданских учреждений, оказывавших помощь раненым.

- Типы источников: оригинальные научные статьи (клинические исследования, серии случаев, единичные клинические наблюдения), систематические обзоры, аналитические отчеты, методические рекомендации. Предпочтение отдавалось статьям в рецензируемых российских медицинских журналах,

индексируемых в базах данных РИНЦ, Scopus или Web of Science.

Критерий исключения: исключались публикации, не содержащие конкретных клинических, организационных или статистических данных (например, сугубо исторические очерки, мнения без доказательной базы), а также дублирующие материалы.

Ограничения исследования: основным ограничением является потенциальная публикационная предвзятость (publication bias), так как в открытом доступе могут быть в первую очередь успешные клинические случаи и положительные отчеты. Кроме того, часть исследований носила наблюдательный характер без контрольных групп, что ограничивает силу доказательств. Однако большой объем выборки и разнообразие источников позволяют минимизировать влияние этих ограничений на общие выводы.

Эволюция системы лечебно-эвакуационного обеспечения

Опыт СВО подтвердил критическую важность гибкой, адаптивной и технологичной системы ЛЭО, способной функционировать в условиях высокомагнетных боевых действий, массового и нерегулярного поступления раненых. Произошел отход от классической линейной этапности с жесткой привязкой к тыловым рубежам в сторону сетецентричной модели. В этой модели ключевую роль играют мобильные, хорошо оснащенные и автономные медицинские подразделения, развернутые в непосредственной близости к линии боевого соприкосновения (ЛБС), и эффективная система медицинской эвакуации, связывающая их с тыловыми госпиталями [4, 6–8].

Структура санитарных потерь и реорганизация передового этапа. Анализ структуры боевых повреждений за 2022–2025 гг. показывает устойчивое преобладание минно-взрывной травмы (МВТ), доля которой достигает 60–70 % среди всех ранений [3, 9]. Для МВТ характерны сочетанные (две и более анатомические области) и множественные ранения, обширные разрушения тканей, высокая степень контаминации ран, что резко повышает риск развития травматического шока, массивной кровопотери и инфекционных осложнений. Частыми являются ранения конечностей с повреждением магистральных сосудов, сложные переломы, травмы таза и живота [1, 2]. Это потребовало от медицинских специалистов передовых медицинских групп (ПМГ) и медицинских рот навыков проведения не просто первой помощи, а полноценных реанимационных мероприятий и хирургических вмешательств по принципу «контроля

повреждений» (Damage Control Surgery — DCS) в предельно сжатые сроки и в простейших условиях. Исследования подчеркивают, что основной задачей на этом этапе является не окончательное излечение, а стабилизация жизненно важных функций для обеспечения безопасной эвакуации: остановка наружного кровотечения (в т.ч. с использованием современных турникетов), декомпрессия напряженного пневмоторакса, инфузионная терапия, обезболивание и временная фиксация переломов [8]. Применение алгоритма DCS при торакоабдоминальных и множественных ранениях конечностей позволило, по сводным данным, снизить догоспитальную летальность на 15–20 % [10, 11].

Инновации в организации медицинской эвакуации. Одним из наиболее значимых организационных достижений стало широкое внедрение медицинских аэромобильных отрядов и максимально активное использование вертолетов санитарной авиации для «вертикальной» эвакуации тяжелораненых непосредственно с позиций ПМГ или полевых медицинских пунктов в многопрофильные госпитали третьего уровня, минуя промежуточные этапы [12]. Это позволило сократить время от момента ранения до оказания квалифицированной хирургической помощи с нескольких часов до 60–90 мин. для критических пациентов. Примечательно, что возможности оказания помощи расширились и на самих воздушных судах: клинический случай удаления ложной аневризмы подмышечной артерии, выполненного в условиях отдельного медицинского аэромобильного отряда, демонстрирует, что сложные сосудистые вмешательства стали возможны вне стационарного госпиталя, практически на линии фронта [12].

Оптимизация работы сортировочных площадок и госпиталей. В условиях массового поступления ключевую роль играет эффективная сортировка. На сортировочных площадках госпиталей была внедрена и адаптирована модифицированная система НАТО с категориями Т1 (Неотложные), Т2 (Срочные), Т3 (Ожидающие) и Т4 (Агонирующие) [3, 13]. Для ускорения процесса и минимизации человеческого фактора началось внедрение цифровых систем учета (электронные браслеты с QR-кодами), позволяющих в реальном времени отслеживать местонахождение раненого, его диагноз, проведенные манипуляции и необходимые исследования на всех этапах эвакуации [4]. Важным нововведением стала организация анестезиологического обеспечения непосредственно на сортировочной площадке. Специализированные анестезиологические бригады, работающие в зоне сортировки, купируют болевой синдром, начинают

инфузионную терапию и подготовку к операции, что сокращает время до начала хирургического вмешательства и улучшает прогноз [13].

Преимственность между этапами и роль стандартизации. Актуальность научных исследований проблемных вопросов ЛЭО в условиях вооруженных конфликтов подчеркивается в работе С. Ф. Гончарова и соавторов, где обоснована необходимость создания и внедрения единых клинических рекомендаций и протоколов для всех этапов медицинской эвакуации [14]. Унификация подходов к первичной хирургической обработке, антибиотикопрофилактике, обезболиванию и трансфузионной терапии обеспечила непрерывность и преимственность лечения. Анализ итогов деятельности в 2024 г. показывает, что внедрение таких стандартов, наряду с улучшением эвакуации, стало одним из ключевых факторов снижения летальности на этапах медицинской эвакуации и частоты инфекционных осложнений в госпиталях [4, 15]. Этот опыт является бесценным не только для военной, но и для гражданской службы медицины катастроф.

Инновации в диагностике и хирургическом лечении боевой травмы

Сосудистая хирургия: переход к эндоваскулярным и гибридным технологиям. Одним из наиболее ярких достижений военной медицины в ходе СВО стало массовое внедрение и отработка методов эндоваскулярной хирургии. Этот прорыв стал ответом на высокую частоту отсроченных сосудистых осложнений при осколочных ранениях, главным образом травматических псевдоаневризм и артериовенозных фистул (АВФ), которые развиваются в 48,9–68,7 % случаев повреждения магистральных сосудов [16]. Анализ данных из серии исследований [16–20] показывает, что эндоваскулярное стентирование или эмболизация стали методом выбора при повреждениях аорты (грудной, брюшной), ее висцеральных ветвей (почечная, селезеночная артерии) и артерий таза в 65–80 % случаев, когда позволяли анатомические условия. Преимуществами метода являются малая инвазивность (прокол артерии), возможность выполнения под местной анестезией, точное попадание в зону повреждения под рентгеновским контролем и минимальный риск инфицирования послеоперационной раны.

Гибридные операционные и хирургия периферических сосудов: при лечении АВФ и ложных аневризм периферических артерий (подколенной, бедренной, подмышечной, плечевой) оптимальной признана гибридная тактика. Она сочетает открытый хирургический доступ для ревизии сосуда, удаления

гематомы и обработки раны с одновременным эндоваскулярным контролем (ангиография, временная баллонная окклюзия). Это позволяет минимизировать кровопотерю во время операции и точно локализовать дефект [18]. Исследование К. Ю. Петрова и соавторов демонстрирует успешное применение таких методик с частотой первичного успеха свыше 90 % и минимальным числом осложнений, таких как ретромбоз или ишемия конечности [18].

Открытая реконструктивная хирургия: в условиях военно-полевого госпиталя при обширных дефектах сосудистой стенки, когда установка стента невозможна или противопоказана (гнойное воспаление), сохраняет актуальность аутовенозное шунтирование. Работа А. Н. Казанцева, обобщающая опыт лечения 15 пациентов с ложными аневризмами, показывает хорошие непосредственные результаты (отсутствие тромбозов, рецидивов) у 53,3 % пациентов после аутовенозного протезирования с использованием большой подкожной вены [21]. При этом авторы отмечают, что выраженный рубцовый процесс в зоне ранения создает значительные технические трудности.

Хирургия венозных повреждений: отдельное внимание в ходе конфликта было уделено хирургии повреждений магистральных глубоких вен (бедренной, подколенной). Ранее превалировала тактика перевязки (лигатуры) поврежденной вены. Однако современные исследования, в том числе проведенные на опыте СВО, подтверждают приоритет реконструктивных операций (веноррафия — ушивание вены). Венозная реконструкция достоверно снижает риск развития тяжелого, инвалидизирующего посттравматического отека конечности и хронической венозной недостаточности в отдаленном периоде. Анализ показал, что у пациентов после веноррафии частота выраженного отека в первые 30 дней была на 40 % ниже по сравнению с группой лигатуры [22].

Таблица 1 наглядно демонстрирует дифференцированный подход к сосудистым осложнениям, сформировавшийся в ходе СВО. Выбор метода перестал быть шаблонным и теперь строго зависит от конкретных анатомо-топографических и клинических условий. Эндоваскулярные методы стали первым выбором там, где это технически возможно и безопасно, что отражает общемировую тенденцию. Открытая хирургия сохранила свои ключевые позиции в самых сложных случаях, требующих радикальной санации и реконструкции. Появление гибридных технологий знаменует переход к персонализированной хирургии высшего уровня, позволяющей объединить преимущества разных подходов для спасения конечности и жизни.

Таблица 1. Сравнительный анализ методов лечения основных сосудистых осложнений боевой травмы**Table 1.** Comparative analysis of treatment methods for major vascular complications of combat trauma

Параметр	Эндоваскулярное лечение (стент/эмболизация)	Открытое хирургическое лечение (шунтирование/резекция)	Гибридное лечение
Основные показания	Ложные аневризмы и АВФ с благоприятной анатомией; травма аорты и ее ветвей; высокий операционный риск.	Обширные/инфицированные повреждения; неблагоприятная анатомия для стента; необходимость санации гнойного очага; повреждения с дефектом мягких тканей.	Сложные сочетанные повреждения (кость-сосуд-нерв); необходимость точного интраоперационного контроля; повреждения в анатомически сложных зонах.
Инвазивность	Минимальная (пункция сосуда).	Высокая (широкий хирургический доступ).	Умеренно-высокая (открытый доступ + эндоваскулярный компонент).
Преимущества	Меньше кровопотери, короче время операции и госпитализации, возможность в условиях, близких к ЛБС.	Радикальное устранение патологии, возможность одновременной обработки раны и пластики, долговечность аутовенозного шунта.	Максимальная точность и контроль, возможность одномоментного решения сложной задачи, снижение риска интраоперационных осложнений.
Недостатки / риски	Риск тромбоза / рестеноза, инфекции стента, миграции эмбола. Неприменимо при гнойном воспалении.	Риск интраоперационного кровотечения, повреждения нервов, инфекции послеоперационной раны, длительный восстановительный период.	Требует наличия гибридной операционной и высокой квалификации двух команд хирургов. Наиболее ресурсоемкий метод.
Долгосрочный контроль	Пожизненный мониторинг проходимости стента (УЗИ, КТ).	При успешной реваскуляризации — стабильный долгосрочный результат.	Зависит от типа реконструкции, требует контроля как за открытой, так и за эндоваскулярной частью вмешательства.

Нейрохирургия и травма позвоночника. Для черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в условиях СВО характерно преобладание проникающих осколочных ранений, часто с множественными мелкими металлическими инородными телами [23, 24]. Традиционная краниотомия с ревизией раневого канала в таких случаях часто оказывается избыточно травматичной. Внедрение интраоперационной нейронавигации и эндоскопических методов позволило минимизировать травматичность удаления глубоко расположенных инородных тел, особенно в функционально значимых зонах мозга [25]. Важным стал переход к тактике мини-доступов под контролем нейровизуализации.

Повреждения позвоночника и спинного мозга: при минно-взрывных ранениях позвоночника сформировался комплексный многоэтапный подход. Он включает экстренное стабилизирование позвоночника (наружные фиксаторы), раннюю хирургическую обработку раны с удалением костных отломков и инородных тел, декомпрессию спинного мозга, а при необходимости — стабилизирующие операции (спондилодез) или вертебропластику [26, 27]. Систематический обзор и метаанализ, проведенный В. А. Мануковским и соавторами, указывает, что своевременное (в первые 24–72 ч.) хирургическое вмешательство при повреждениях спинного мозга снижает риск развития стойкого неврологического дефицита на 25–30 %

по сравнению с отсроченными операциями [26]. Для удаления инородных тел из позвоночного канала все чаще применяются эндоскопические технологии, что снижает травматичность доступа [28, 29].

Повреждения периферических нервов: высокоэнергетическая травма часто приводит к обширным дефектам нервных стволов. Разработана концепция этапного лечения: первичный или отсроченный невролиз (освобождение нерва из рубцов), а при наличии дефекта — пластика нервным аутооттрансплантатом, часто взятым с икроножного нерва (n. suralis) нижней конечности [30, 31]. Исследования показывают, что наилучшие функциональные результаты достигаются при выполнении реконструкции в сроки от 3 до 6 месяцев после травмы [32–34]. Патоморфологические исследования центральных фрагментов нервов после МВТ заложили научную основу для выбора оптимальных сроков и методов вмешательства [35].

Хирургия повреждений конечностей: основным принципом, утвердившийся в ходе СВО, — этапное лечение (отсроченная первичная хирургия). Первичная хирургическая обработка на передовом этапе или в госпитале первого уровня проводится по принципу DCS: удаление явно нежизнеспособных тканей, остановка кровотечения, временная фиксация переломов с помощью наружных фиксаторов (аппарат Илизарова или его аналоги) [11, 36]. Этот метод незаменим при обширных повреждениях мягких тканей, так как не требует имплантации металла в зону потенциального инфицирования. После стабилизации состояния и купирования инфекции (через 5–10 дней) выполняется второй этап — окончательная реконструкция: костная пластика, накостный остеосинтез пластинами или интрамедуллярными штифтами [11]. Для подготовки ран к пластике и борьбы с инфекцией широко применяются методы вакуум-терапии (NPWT — Negative Pressure Wound Therapy), доказавшие свою эффективность в очищении ран и стимуляции грануляций [37, 38].

Реконструктивно-пластические операции: для закрытия обширных дефектов мягких тканей и кости, особенно после высоких ампутаций или при обнажении крупных суставов, эффективно используются перемещенные мышечные и кожно-мышечные лоскуты [39]. Восстановление сложных сквозных дефектов нижней челюсти или длинных сегментов костей (большеберцовой, бедренной) требует микрохирургической аутооттрансплантации. Классическим примером является реконструкция нижней челюсти свободным малоберцовым трансплантатом на питающей сосудистой ножке [40].

Челюстно-лицевая хирургия: применение технологий 3D-моделирования и CAD/CAM-производства совершило революцию в восстановлении обширных дефектов лицевого скелета. На основе данных компьютерной томографии изготавливаются индивидуальные титановые имплантаты для реконструкции скуловых костей, орбит, нижней челюсти, что обеспечивает не только анатомическую точность, но и оптимальный функциональный и косметический результат [41, 42]. Также разработаны технологии компьютерного производства сложных лицевых эпитезов (протезов носа, уха, орбиты) для случаев, когда реконструкция невозможна [42].

Ранения живота и таза: утвердилась тактика «контроля повреждений». При проникающих ранениях с повреждением полых органов и кровотечением выполняется лапаротомия, остановка кровотечения, ушивание перфораций или резекция кишки с формированием временной стомы. Брюшная полость временно не ушивается (лапаростомия) для профилактики абдоминального компартмент-синдрома, повторных ревизий и контроля за состоянием анастомозов [43]. Лишь после стабилизации пациента (через 24–72 ч.) выполняется релапаротомия и восстановление целостности ЖКТ. Важным аспектом является изучение микробного пейзажа при послеоперационном перитоните для назначения адекватной эмпирической, а затем и целенаправленной антибиотикотерапии [44].

Диагностические технологии: от поля боя до госпиталя

В условиях массового и нерегулярного поступления раненых ключевую роль играет экспресс-диагностика. Рентгенография, особенно с использованием цифровых переносных аппаратов, остается основным и самым доступным методом первичного обследования для выявления переломов, инородных тел, пневмоторакса [45, 46].

Ультразвуковое исследование (УЗИ): сделало качественный скачок, перестав быть чисто госпитальной технологией. Портативные УЗ-сканеры активно применяются в ПМГ и на сортировочных площадках в рамках расширенного протокола eFAST (Extended Focused Assessment with Sonography for Trauma). За 5–10 мин. врач может оценить наличие свободной жидкости (крови) в брюшной полости, перикарде, плевральных полостях, диагностировать пневмоторакс и контузию легких [47–48]. УЗИ также стало золотым стандартом для первичной диагностики травматических АВФ и псевдоаневризм, а также для интраоперационного контроля при удалении инородных тел [49–51].

Компьютерная томография (КТ): мультиспиральная КТ с контрастным усилением (КТ-ангиография) является золотым стандартом для планирования сложных операций при политравме, повреждениях магистральных сосудов, черепа, позвоночника и таза [52, 53]. В крупных госпиталях развертываются мобильные КТ-комплексы, что позволяет проводить исследование, не транспортируя тяжелого пациента в радиологическое отделение.

Ангиография: остается важнейшим методом как для диагностики (особенно экстренной), так и для лечения (эндоваскулярные вмешательства) сосудистых повреждений [18, 54].

Достижения в анестезиологии, реаниматологии и фармакотерапии

Протокол массивной трансфузии и кровесберегающие технологии. Стандартизация протокола массивной трансфузии (МТ) стала одним из ключевых факторов снижения больничной летальности у раненых с острой массивной кровопотерей (>50 % объема циркулирующей крови). Протокол подразумевает раннее и сбалансированное введение компонентов крови в соотношении 1:1:1 (свежезамороженная плазма : эритроцитарная масса : тромбоциты). Такой подход позволяет корригировать не только анемию, но и коагулопатию (нарушение свертываемости), развивающуюся при массивной кровопотере и усугубляющуюся гемодилуцией [55]. Параллельно внедрялись технологии интраоперационной реинфузии аутологичной крови (Cell Saver), когда кровь, излившаяся в рану или полости, собирают, очищают и возвращают в кровоток пациента. Применение гемостатиков нового поколения (фибриновые клеи, рассасывающиеся гемостатические губки) также позволило уменьшить потребность в донорских компонентах крови на 20–25 % по совокупным данным исследований [56].

Современное обезболивание: от поля боя до палаты. Вопросы адекватного обезболивания, особенно на этапах эвакуации и при длительном лечении, решались через разработку четких многоуровневых алгоритмов. Исследование Т. В. Жуковой и коллег посвящено сложному правовому регулированию и клиническим протоколам применения наркотических анальгетиков фельдшерами и врачами тактических медицинских групп [57]. Легализация и регламентация их применения на догоспитальном этапе обеспечила доступность мощного обезболивания при длительной и болезненной эвакуации, что напрямую влияет на выживаемость, профилактику болевого шока и посттравматических стрессовых расстройств.

Послеоперационное и хроническое обезболивание. В послеоперационном периоде, особенно у пациентов с травматическими ампутациями, доказана высокая эффективность схем на основе неопиоидных анальгетиков (прегабалин, габапентин, кеторолак) в комбинации с регионарными методами анестезии (продленная эпидуральная анальгезия, катетеризация нервных сплетений) [58, 59].

Борьба с инфекцией и антимикробная терапия

Анализ микробного пейзажа ран, проведенный в ходе СВО, выявил преобладание полирезистентных (множественно устойчивых) штаммов бактерий, таких как *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) [60]. Это связано с длительным пребыванием раненых в полевых условиях, обширными раневыми поверхностями и предшествующим, нередко бесконтрольным, применением антибиотиков. Данные потребовали пересмотра протоколов эмпирической антибиотикопрофилактики и терапии в сторону применения более мощных комбинаций препаратов (карбапенемы, тигециклин, цефтолозан/тазобактам) на начальном этапе, с последующей коррекцией по результатам бактериологического посева и определения чувствительности. Актуальным стало применение местных антисептиков с пролонгированным действием (например, на основе повидон-йода или хлоргексидина) и методов физической антисептики — лазерной и фотодинамической терапии, которые позволяют санировать рану без повреждения здоровых тканей и снижают бактериальную нагрузку [61].

Система медицинской, психологической и социально-трудовой реабилитации

Опыт СВО ускорил формирование в России непрерывной, этапной и мультидисциплинарной системы реабилитации, начинающейся в палате реанимации военного госпиталя и продолжающейся в специализированных реабилитационных центрах, вплоть до возвращения к профессиональной деятельности и активной жизни в обществе [62].

Ранняя медицинская реабилитация (в госпитале). Реабилитационный процесс инициируется уже в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Задачи этого этапа: профилактика контрактур, тромбоэмболических осложнений, пролежней, застойных пневмоний; поддержание и восстановление функции жизненно важных систем. Широкое применение находят методы физиотерапии: низкочастотная магнитотерапия для уменьшения отека, боли и улучшения микроциркуляции [63]; электростимуляция мышц для профилактики атрофии; лазеротерапия для улучшения

заживления ран. Для восстановления двигательных навыков применяется механотерапия с использованием современных тренажеров (например, тренажер Агашина для реабилитации верхних конечностей) [64].

Специализированная реабилитация после ампутаций. Это одно из наиболее комплексных и технологичных направлений, требующее взаимодействия хирурга, реабилитолога, физиотерапевта, психолога, протезиста и эрготерапевта.

Подготовка культи и протезирование: сложились современные подходы к формированию культи, направленные на создание оптимальной опорной и функциональной поверхности (использование различных тензионных методик, миоластика) [65]. На смену традиционным косметическим протезам пришли высокотехнологичные биоуправляемые протезы с микропроцессорными коленными модулями, миоэлектрическими системами управления (сигнал с мышц культи), обеспечивающие естественную походку и сложные движения кисти.

Борьба с фантомно-болевым синдромом (ФБС): доказана эффективность инъекций ботулинического токсина (ботулинотерапии) в мышцы культи для снижения мышечного спазма и связанной с ним боли [66]. Активно применяются методы зеркальной терапии, виртуальной реальности (VR) и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Современные концепции лечения ФБС, как подчеркивается в обзоре С. В. Коломенцева и соавторов, требуют комплексного подхода с участием невролога-альголога, психотерапевта и физического терапевта [67].

Экзоскелетная реабилитация: для пациентов с тяжелыми повреждениями спинного мозга или для тренировки ходьбы у ампутантов применяются роботизированные экзоскелеты [68, 69]. Они не только помогают восстановить навык ходьбы, но и оказывают положительное системное воздействие на организм (профилактика остеопороза, улучшение функции кишечника, психологический эффект).

Психологическая и психотерапевтическая помощь. Высокая распространенность посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), депрессии, тревожных расстройств и аддиктивного поведения среди участников боевых действий потребовала интеграции психиатрической и психологической помощи в общий лечебный процесс на всех этапах [70]. Разработаны программы экстренной психологической помощи (кризисное вмешательство) на этапах эвакуации и в приемных отделениях госпиталей. В условиях ста-

циона и реабилитационных центров с пострадавшими работают клинические психологи и психотерапевты, применяя методы когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), десенсибилизации и переработки движением глаз (EMDR), групповой психотерапии. Важным компонентом является работа с семьями раненых.

Социально-трудовая и профессиональная реабилитация. Завершающим этапом является помощь в возвращении к обычной жизни. Она включает эрготерапию (обучение навыкам самообслуживания в новых условиях), профессиональную ориентацию и переобучение, решение вопросов трудоустройства, обеспечение техническими средствами реабилитации (ТСР). Формируется система индивидуальных реабилитационных маршрутов, когда для каждого пациента составляется персональный план с четкими этапами и точками контроля, что позволяет добиться максимально возможного уровня восстановления [62].

Таблица 2 иллюстрирует качественный сдвиг в клиническом мышлении и возможностях, вызванный требованиями СВО. Переход от «окончательного» лечения к «контролю повреждений», от открытой хирургии к эндоваскулярной, от пассивного наблюдения к активному скринингу с помощью УЗИ — все это отражает адаптацию к условиям массового поступления тяжелых раненых и необходимость быстрых, эффективных решений. Подтвержденные преимущества, указанные в таблице, подчеркивают доказательный характер этих изменений.

Инновации в тактической медицине и первой помощи

Опыт СВО привел к радикальной переработке подходов к оказанию первой помощи и тактической медицине, сместив акцент с объемных теоретических знаний на ограниченный набор жизнеспасающих навыков, доведенных до автоматизма.

Научный подход к обучению. Исследование И. В. Свитнева и Е. А. Харитоновой, в котором использован метод теории игр для моделирования стрессовых сценариев оказания помощи, продемонстрировало превосходство симплексного (упрощенного) способа обучения. Анализ показал, что сосредоточение программы на отработке 5–7 базовых, но безукоризненно выполняемых приемов — остановка жизнеугрожающего кровотечения (турникет), обеспечение проходимости дыхательных путей, герметизация раны грудной клетки, иммобилизация переломов — повышает скорость и правильность действий личного состава в условиях реального боя на 40 % по сравнению с традиционными многочасовыми курсами, претендующими на охват всех

Таблица 2. Эволюция ключевых клинических практик и технологий на основе опыта СВО

Table 2. Evolution of key clinical practices and technologies based on the experience of the special military operation

Клиническая область	Классический подход (до СВО/на раннем этапе)	Современный/инновационный подход (2024–2026 гг.)	Ключевые доказанные преимущества нового подхода
Сосудистая хирургия	Преимущественно открытая реконструкция (шунтирование, протезирование) после стабилизации состояния. Лигатура (перевязка) поврежденных глубоких вен.	Приоритет эндоваскулярных (стентирование, эмболизация) и гибридных операций. Реконструкция вен (веноррафия) вместо лигатуры.	Сокращение времени операции и кровопотери, возможность выполнения в условиях, близких к линии фронта. Снижение риска хронического отека и венозной недостаточности.
Тактика при политравме (Damage Control)	Стремление к выполнению радикальной операции в первые часы после поступления.	Последовательная многоэтапная тактика (DCR → DCS → реконструкция). Временная фиксация переломов аппаратами внешней фиксации, временная лапаростомия.	Снижение летальности при тяжелой политравме за счет предотвращения «травматической триады» (гипотермия, коагулопатия, ацидоз).
Диагностика на передовом этапе	Клинический осмотр, рентгенография. УЗИ — стационарная процедура.	Расширенный протокол eFAST на портативных УЗ-аппаратах непосредственно в ПМГ или на сортировочной площадке. Цифровая рентгенография.	Сокращение времени до постановки жизнеугрожающего диагноза (гемоторакс, тампонада) до 5–10 мин. Повышение точности сортировки.
Лечение минорно-взрывных ранений конечностей	Широкие хирургические обработки, часто первичные швы или ранние ампутации.	Этапные обработки + активное применение вакуум-терапии (NPWT). Отсроченная пластика лоскутами. Тактика сохранения конечности при возможности.	Снижение частоты инфекционных осложнений и вторичных ампутаций. Улучшение функциональных исходов за счет сохранения длины конечности.
Обезболивание	Ограниченное применение сильнодействующих анальгетиков на догоспитальном этапе. Опиоид-центричные схемы после операции.	Легализованные протоколы применения наркотических анальгетиков на тактическом уровне. Послеоперационные схемы на основе неопиоидов (прегабалин) + регионарная анестезия.	Эффективное купирование болевого шока при эвакуации. Снижение риска опиоидной зависимости и лучший контроль фантомных болей.
Реабилитация после ампутаций	Косметические протезы, ЛФК. Фантомные боли — трудная для лечения проблема.	Ранняя установка биоуправляемых протезов. Комплексная терапия фантомных болей (ботулинотерапия, зеркальная терапия, ТМС). Использование экзоскелетов.	Более быстрое и полное восстановление двигательной функции. Доказанная эффективность в снижении интенсивности хронического болевого синдрома.

возможных ситуаций [71]. Это напрямую связано с психофизиологией стресса, когда под воздействием угрозы когнитивные функции сужаются, и человек способен воспроизвести только отработанные до наибольшего автоматизма действия.

Оснащение и нормативная база. Важным организационно-правовым достижением стало детальное регулирование применения сильнодействующих анальгетиков, включая наркотические, на догоспитальном этапе. Т. В. Жукова и соавторы не только обосновали медицинскую необходимость этого шага, но и разработали четкие алгоритмы использования, хранения и отчетности для фельдшеров и врачей тактических медицинских групп [57]. Это позволило легально и эффективно купировать тяжелый болевой синдром при длительной эвакуации, что является критическим фактором выживания и профилактики шока. Широкое распространение получили современные средства: турникеты нового поколения (типа CAT, SOF-T-TQ) с механизмом самоблокировки, гемостатические повязки с кевларовыми или минеральными (цеолит) наполнителями, наборы для коникотомии (экстренного вскрытия дыхательных путей), компактные пульсоксиметры. Особенностью стало оснащение не только санитарных инструкторов и фельдшеров, но и каждого военнослужащего линейных подразделений индивидуальными аптечками усиленного комплекта (ИА УК), что отражает переход к концепции «каждый боец — спасатель». Эта концепция доказала свою эффективность в значительном сокращении Preventable Deaths — смертей, которые можно было предотвратить на месте.

Применение телемедицинских консультаций на тактическом уровне. В условиях рассредоточения подразделений и отсутствия в каждом пункте профильных специалистов возросла роль тактической телемедицины. С помощью защищенных каналов связи медики передовых групп могут передавать фото/видео раны, данные мониторинга (ЭКГ, сатурация) и получать консультации от хирургов, токсикологов или психиатров из тыловых госпиталей или центров. Это позволяет принимать более взвешенные решения о тактике лечения и необходимости срочной эвакуации.

Медицинское обеспечение в условиях массовых санитарных потерь и взаимодействие систем

СВО, особенно в периоды интенсивных наступательных или оборонительных операций, создает ситуацию, аналогичную крупномасштабной чрезвычайной ситуации (ЧС) техногенного или природного характера, но осложненной непрекращающейся

угрозой для медицинского персонала. Опыт потребовал адаптации и развития гражданских протоколов медицины катастроф.

Принципы сортировки и управления потоком в условиях MASCAL (Mass Casualty). Была подтверждена и усовершенствована система ступенчатой сортировки. Первичная (тリアжная) сортировка начинается еще на поле боя или в пункте сбора раненых, где условно выделяются «ходячие» и «неходячие». На сортировочной площадке госпиталя применяется модифицированная цветовая система: красный (Т1 — неотложные, угроза жизни в минутах), желтый (Т2 — срочные, помощь в течение часов), зеленый (Т3 — отсроченные, «ходячие раненые»), черный (Т4 — погибшие или агонирующие с несовместимыми с жизнью повреждениями) [3, 13]. Ключевым нововведением стало использование цифровых систем управления потоками (электронные браслеты с QR/RFID-метками, планшеты сортировочных бригад), которые в реальном времени передают данные в единый штаб госпиталя. Это позволяет дистанционно отслеживать загрузку операционных, реанимаций, диагностических кабинетов и оптимально распределять ресурсы [72–74].

Взаимодействие военной и гражданской систем здравоохранения. Частичная мобилизация и необходимость оказания длительной высокотехнологичной помощи тысячам раненых в тыловых регионах потребовали беспрецедентно тесной интеграции военных и гражданских медицинских учреждений. Это привело к нескольким важным процессам:

- Унификация протоколов: для обеспечения преемственности началась работа по сближению клинических рекомендаций Минобороны и Минздрава, особенно в области реабилитации, протезирования и лечения хронической боли.

- Создание совместных реабилитационных кластеров: на базе ведущих федеральных центров (например, ФГБУ «НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского» Минздрава России) были развернуты отделения или целые корпуса для реабилитации участников СВО, где работают смешанные бригады специалистов.

- Передача опыта: уникальный опыт военных медиков в области Damage Control, лечения инфицированных ран и неотложной помощи стал транслироваться на курсах повышения квалификации для гражданских врачей-травматологов, хирургов и реаниматологов, особенно из регионов, что в целом повышает готовность системы здравоохранения к крупным ЧС [5, 72, 75–78].

Таблица 3 демонстрирует, что инновации в СВО носили не только технологический, но и глубоко организационный характер. Ключевым изменением стал переход от линейной, жесткой этапности к гибкой, сетевой модели, где мобильные элементы (ПМГ, аэромобильные отряды) связаны быстрой эвакуацией с тыловыми центрами. Цифровизация управления потоками и интеграция с гражданским здравоохранением позволили превратить разрозненные учреждения в единую управляемую систему, способную справляться с экстремальной нагрузкой. Это свидетельствует о системной трансформации управления в военной медицине.

Таблица 3. Организационные инновации в системе лечебно-эвакуационного обеспечения

Table 3. Organizational innovations in the medical evacuation and treatment system

Элемент системы ЛЭО	Традиционная/прежняя модель	Инновационная модель, отработанная в СВО	Достигнутый эффект
Принцип работы на передовом крае	Линейная эвакуация по цепочке: санитар → МПп → МедР → госпиталь. Медики в основном в роли эвакуаторов.	Сетецентричная модель с передовыми медицинскими группами (ПМГ). ПМГ — мобильная, оснащенная хирургическая и реанимационная точка вблизи ЛБС.	Сокращение времени до оказания квалифицированной хирургической помощи (DCS) с нескольких часов до 60–90 мин. для критических раненых.
Медицинская эвакуация	Преимущественно наземная, по этапам.	Доминирование «вертикальной» эвакуации с использованием аэромобильных медицинских отрядов и санитарной авиации. Прямая доставка из ПМГ в госпиталь 3-го уровня.	Резкое снижение «догоспитальной» летальности. Возможность выполнения сложных вмешательств в аэромобильных отрядах.
Сортировка и управление потоками	Бумажные карточки, визуальная оценка. Управление — по опыту руководителя.	Цифровые системы учета (электронные браслеты с QR-кодом). Данные в реальном времени в единый штаб. Стандартизированные протоколы сортировки.	Оптимизация загрузки операционных и диагностических отделений. Минимизация ошибок сортировки и потерянного времени.
Взаимодействие военной и гражданской медицины	Раздельные системы. Ограниченное взаимодействие в мирное время.	Глубокая интеграция. Единые протоколы реабилитации, развертывание совместных отделений в федеральных центрах, перекрестное обучение специалистов.	Масштабирование системы помощи на всю страну. Повышение квалификации гражданских специалистов в области травмы.
Подготовка личного состава	Теоретические курсы первой помощи для всех, углубленная подготовка — для медиков.	Концепция «Каждый боец — спасатель». Оснащение всех военнослужащих ИА УК. Симплексное обучение (5–7 ключевых навыков) через игровые сценарии.	Сокращение Preventable Deaths (смертей, которые можно было предотвратить на месте) за счет самопомощи и взаимопомощи.

Перспективные технологии и направления развития военной медицины

Опыт СВО не только актуализировал существующие технологии, но и четко обозначил потребности и задал вектор для внедрения прорывных решений ближайшего будущего.

Телемедицина и искусственный интеллект (ИИ). Потребность в экспертной поддержке удаленных подразделений и анализ огромных массивов диагностических данных стимулируют развитие этих направлений.

Расширенная телемедицина: помимо консультаций, развиваются системы телементоринга, когда опытный хирург в режиме дополненной реальности (AR) может видеть операционное поле через камеру на голове коллеги в полевом госпитале и давать указания в реальном времени.

ИИ в диагностике: перспективным направлением является разработка систем на основе машинного обучения для автоматического анализа рентгеновских и КТ-снимков. Такая программа, установленная на портативном устройстве в ПМГ, могла бы за секунды выделять на снимке признаки пневмоторакса, перелома, инородного тела, помогая менее опытному медику в условиях цейтнота [52, 53]. ИИ также используется для прогностического моделирования исходов на основе больших данных (Big Data) о тысячах раненых.

3D-печать в полевых условиях: используются портативные 3D-принтеры для изготовления индивидуальных хирургических шаблонов, точно соответствующих анатомии конкретного пациента, и моделей сложных переломов для предоперационного планирования [11]. Это сокращает время операции и улучшает точность.

Биопечать и тканевая инженерия: ведутся активные исследовательские работы в области создания биосовместимых каркасов (скаффолдов), засеянных собственными клетками пациента (остеобластами, хондроцитами). В перспективе это позволит «выращивать» индивидуальные костные или хрящевые трансплантаты для замещения обширных дефектов, избегая проблемы отторжения. Изучаются методы стимуляции регенерации периферических нервов с помощью биоинженерных нервных проводников [30, 35].

Роботизированная хирургия и носимая электроника. Хотя массовое применение сложных роботов типа Da

Vinci в полевых условиях пока маловероятно, их роль в тыловых госпиталях возрастает для выполнения сверхточных реконструктивных операций (например, на сосудах микрохирургии) [43]. Более актуально развитие носимой медицинской электроники («умные» бинты, датчики) для непрерывного мониторинга состояния раненого: контроль кровотечения, уровня насыщения тканей кислородом, ранних признаков инфекции (по изменению pH или температуры раны). Такие датчики могут передавать данные на устройство медика, обеспечивая превентивный подход к осложнениям [37, 61].

Заключение

Проведенный обзор литературы за 2022–2026 гг. позволяет утверждать, что специальная военная операция стала периодом глубокой, стресс-индуцированной и всесторонней трансформации военной и трансляционной медицины России. Эта трансформация носила вынужденно-инновационный характер под давлением экстремальных условий и привела к формированию новой, более эффективной, технологичной и адаптивной модели оказания помощи на войне, интегрирующей лучшие мировые практики и мощный потенциал отечественной научной школы.

Ключевые системные выводы

1. Организационная революция: отказ от жесткой линейности в пользу сетевой, адаптивной модели ЛЭО с усилением передовых этапов (ПМГ, аэромобильные группы), развитием «вертикальной» эвакуации и цифровизацией управления потоками.

2. Технологический прорыв: массовое внедрение и отработка эндоваскулярных, гибридных, малоинвазивных (эндоскопических) и реконструктивно-пластических технологий, что значительно улучшило исходы при сложнейших видах боевой патологии (сосудистая травма, политравма, дефекты лица).

3. Клиническая стандартизация и доказательность: разработка и внедрение единых, основанных на доказательствах, протоколов в ключевых областях: Damage Control, массивная трансфузия, антимикробная терапия, многоуровневое обезболивание. Медицина СВО стала значительно более «протокольной» и предсказуемой.

4. Непрерывность и мультидисциплинарность реабилитации: создание целостной государственной системы реабилитации, органично соединяющей медицинские, психологические, протезно-ортопедические и социально-трудовые компоненты, от палаты реанимации до возвращения в общество.

5. Интеграция кадрового опыта: уникальный синергетический эффект от взаимодействия мобилизованных врачей-специалистов из гражданского здравоохранения (принесших опыт работы в крупных центрах) с кадровыми военными медиками (носи-

телями специфических организационных навыков), что привело к взаимному обогащению и резкому повышению общего профессионального уровня в экстремальных условиях.

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.

Список источников / References

1. Патраков Д. С., Зуев Р. В. Особенности характера повреждений, полученных в ходе современных военных конфликтов. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2024;51(1):135–138. <https://elibrary.ru/trgutv>

Patrakov DS, Zuev RV. Features of the nature of injuries sustained during modern military conflicts. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2024;51(1):135–138. (In Russ.) <https://elibrary.ru/trgutv>

2. Дорохов А. Е., Акперова С. Р., Просветов С. Г. Анализ характера травм и ранений, полученных в ходе специальной военной операции. *Молодежный инновационный вестник*. 2023;12(S2):138–140. <https://elibrary.ru/dxktew>

Dorokhov AE, Akperova SR, Prosvetov SG. Analysis of the nature of injuries and wounds sustained during the special military operation. *Youth Innovation Bulletin*. 2023;12(S2):138–140. (In Russ.) <https://elibrary.ru/dxktew>

3. Васильченко М. В., Волчков В. А., Бунин С. А. и др. Анализ структуры боевых травм, полученных в ходе специальной военной операции (по опыту оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи в многопрофильном стационаре). *Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе*. 2025;1:16–22. https://doi.org/10.54866/27129632_2025_1_16, <https://elibrary.ru/uwelqm>

Vasilchenko MV, Volchikov VA, Bunin SA, et al. Analysis of the structure of combat injuries sustained during the special military operation (based on the experience of providing qualified and specialized surgical care in a multidisciplinary hospital). *Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze*. 2025;1:16–22. (In Russ.) https://doi.org/10.54866/27129632_2025_1_16, <https://elibrary.ru/uwelqm>

4. Тришкин Д. В. Итоги деятельности медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации в 2024 году и задачи на 2025 год. *Военно-медицинский журнал*. 2025;346(1):4–20. https://doi.org/10.52424/00269050_2024_346_1_4, <https://elibrary.ru/nmwdxp>

Trishkin DV. Results of the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation in 2024 and tasks for 2025. *Military Medical Journal*. 2025;346(1):4–20. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2024_346_1_4, <https://elibrary.ru/nmwdxp>

5. Тришкин Д. В. Медицинское обеспечение Вооруженных Сил Российской Федерации в условиях проведения специальной военной операции и частичной мобилизации: итоги деятельности и задачи на 2023 год. *Военно-медицинский журнал*. 2023;344(1):4–24. https://doi.org/10.52424/00269050_2023_344_1_4, <https://elibrary.ru/pworod>

Trishkin DV. Medical support of the Armed Forces of the Russian Federation in the conditions of the special military operation and partial mobilization: results of activities and tasks for 2023. *Military Medical Journal*. 2023;344(1):4–24. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2023_344_1_4, <https://elibrary.ru/pworod>

6. Жуков А. А., Крючков О. А., Шелепов А. М. Особенности изучения дисциплины (раздела) «Медицинское обеспечение» с учетом опыта специальной военной операции. *Гуманитарный военный журнал*. 2025;1(3):173–180. <https://doi.org/10.17816/hmj643309>

Zhukov AA, Kryuchkov OA, Sheleпов AM. Features of studying the discipline (section) “Medical Support” taking into account the experience of the special military operation. *Humanitarian Military Journal*. 2025;1(3):173–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/hmj643309>

7. Трухан А. П., Стриго А. В., Доронин М. В. Современные требования к подготовке военных хирургов. *Военная медицина*. 2025;2:125–129. <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2025.2.125>

Trukhan AP, Strigo AV, Doronin MV. Modern requirements for the training of military surgeons. *Military Medicine*. 2025;2:125–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2025.2.125>

8. Касимов Р. Р., Просветов В. А., Самохвалов И. М. и др. Структура боевой хирургической травмы и особенности оказания хирургической помощи в передовых медицинских группах в активную фазу боевых действий. *Военно-медицинский журнал*. 2024;345(7):4–12. https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_7_4, <https://elibrary.ru/intont>

Kasimov RR, Prosvetov VA, Samokhvalov IM, et al. Structure of combat surgical trauma and features of surgical care provision in forward medical groups during the active phase of combat operations. *Military Medical Journal*. 2024;345(7):4–12. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_7_4, <https://elibrary.ru/intont>

9. Сазонов А. А., Ромащенко П. Н., Майстренко Н. А. и др. Клинико-анатомические особенности взрывных поражений с ведущим повреждением органов живота. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2025;27(3):301–312. <https://doi.org/10.17816/bmra660870>, <https://elibrary.ru/hlgerc>

Sazonov AA, Romashchenko PN, Maistrenko NA, et al. Clinical and anatomical features of blast injuries with

predominant abdominal organ damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2025;27(3):301–312. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma660870>, <https://elibrary.ru/hlgerc>

10. Анипченко С. Н., Высоцкий Я. В., Топольников П. О. и др. Первое применение «Кобленцкого алгоритма» в лечении пациентов с торакоабдоминальными ранениями в условиях военного госпиталя. Клинический случай. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024;8:86–91. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202408186>

Anipchenko SN, Vysotsky YaV, Topolnikov PO, et al. First application of the “Koblenz algorithm” in the treatment of patients with thoracoabdominal wounds in a military hospital setting. A clinical case. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024;8:86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202408186>

11. Керимов А. А., Хоминец И. В., Переходов С. Н. и др. Последовательный остеосинтез в условиях современных вооруженных конфликтов. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2025;32(2):325–335. <https://doi.org/10.17816/vto643121>, <https://elibrary.ru/YVRMAJ>

Kerimov AA, Khominets IV, Perekhodov SN, et al. Sequential osteosynthesis in the context of modern armed conflicts. *Bulletin of Traumatology and Orthopedics*. 2025;32(2):325–335. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/vto643121>, <https://elibrary.ru/yvrmaj>

12. Харченко О. Ю., Казанцев А. Н., Алексеев О. В. и др. Удаление ложной посттравматической аневризмы подмышечной артерии в условиях отдельного медицинского аэромобильного отряда зоны специальной военной операции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2025;6:122–127. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2025061122>

Kharchenko OYu, Kazantsev AN, Alekseev OV, et al. Removal of a false post-traumatic aneurysm of the axillary artery in a separate medical aeromobile detachment in the special military operation zone. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2025;6:122–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2025061122>

13. Румянцев А. В., Волчков В. А., Бунин С. А. и др. Анестезиологическое обеспечение раненых на этапе сортировочной площадки в ходе проведения специальной военной операции. *Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе*. 2025;2:34–41. https://doi.org/10.54866/27129632_2025_2_34, <https://elibrary.ru/dbnngd>

Rumyantsev AV, Volchikov VA, Bunin SA, et al. Anesthesiological support for the wounded at the triage site during the special military operation. *Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze*. 2025;2:34–41. (In Russ.) https://doi.org/10.54866/27129632_2025_2_34, <https://elibrary.ru/dbnngd>

14. Гончаров С. Ф., Удалов Ю. Д., Бобий Б. В. и др. Актуальность выполнения научных исследований по проблемным вопросам лечебно-эвакуационного обеспечения в условиях осложненных чрезвычайных ситуаций — вооруженных конфликтов. *Медицина катастроф*. 2025;2:89–97. <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2025-2-89-97>, <https://elibrary.ru/gquqbx>

Goncharov SF, Udalov YuD, Bobiy BV, et al. Relevance of conducting scientific research on problematic issues of medical evacuation support in the context of complex emergencies — armed conflicts. *Disaster Medicine*. 2025;2:89–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2025-2-89-97>, <https://elibrary.ru/gquqbx>

15. Есипов А. В., Алехнович А. В., Фролкин М. Н. Опыт лечения боевой травмы и хирургической инфекции. *Военно-медицинский журнал*. 2024;345(10):91–94. https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_10_91, <https://elibrary.ru/dpyher>

Esipov AV, Alekhovich AV, Frolkin MN. Experience in treating combat trauma and surgical infection. *Military Medical Journal*. 2024;345(10):91–94. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_10_91, <https://elibrary.ru/dpyher>

16. Тенишев Р. Р., Казанцев А. Н., Беляй Ж. М. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с ложными аневризмами периферических артерий в военно-полевом госпитале зоны специальной военной операции. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(S10):67–73. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-647>, <https://elibrary.ru/zvjanp>

Tenishev RR, Kazantsev AN, Belyai ZhM, et al. Results of surgical treatment of patients with false aneurysms of peripheral arteries in a military field hospital in the special military operation zone. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(S10):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-647>, <https://elibrary.ru/zvjanp>

17. Иванов А. В., Иванов В. А., Долгих Р. Н. и др. Рентгенэндоваскулярное лечение посттравматической псевдоаневризмы грудной аорты. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2024;4(2):35–38. https://doi.org/10.36107/2782-1714_2024-4-2-35-38

Ivanov AV, Ivanov VA, Dolgikh RN, et al. Endovascular treatment of post-traumatic pseudoaneurysm of the thoracic aorta. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2024;4(2):35–38. (In Russ.) https://doi.org/10.36107/2782-1714_2024-4-2-35-38

18. Петров К. Ю., Замский К. С., Гайдуков А. В. и др. Применение эндоваскулярных и гибридных методик хирургического лечения травматических огнестрельных артериовенозных фистул конечностей. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2024;19(2):148–153. https://doi.org/10.25881/20728255_2024_19_2_148

Petrov KYu, Zamsky KS, Gaidukov AV, et al. Use of endovascular and hybrid techniques for surgical treatment of traumatic gunshot arteriovenous fistulas of the extremities. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2024;19(2):148–153. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/20728255_2024_19_2_148

19. Иванов А. В., Шабаев Р. М., Иванов В. А. и др. Эндоваскулярное лечение повреждения почечной артерии при осколочном ранении. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2024;76:34–44. <https://doi.org/10.24835/1727-818X-76-34>, <https://elibrary.ru/jdyflm>

- Ivanov AV, Shabaev RM, Ivanov VA, et al. Endovascular treatment of renal artery injury in a shrapnel wound. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2024;76:34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1727-818X-76-34>, <https://elibrary.ru/jdyflm>
20. Иванов А. В., Алияров Р. А., Иванов В. А. и др. Эндоваскулярное лечение при ранении грудной аорты и ее ветвей. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2024;78:48–62. <https://doi.org/10.24835/1727-818X-78-48>, <https://elibrary.ru/trlumh>
- Ivanov AV, Aliyarov RA, Ivanov VA, et al. Endovascular treatment for injury of the thoracic aorta and its branches. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2024;78:48–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1727-818X-78-48>, <https://elibrary.ru/trlumh>
21. Kazantsev AN. Surgical treatment of patients with false aneurysms of peripheral arteries after a shrapnel wound in a military field hospital in a combat zone. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2025;4:1798–1803. <https://doi.org/10.1007/s12055-025-02080-w>
22. Гаврилов Е. К., Зохрабов Ф. И., Зангиев Э. А., Хубулава Г. Г. Хирургическое лечение повреждений магистральных глубоких вен при огнестрельных ранениях нижних конечностей в современном вооруженном конфликте. *Флебология*. 2024;18(4):283–292. <https://doi.org/10.17116/flebo202418041283>, <https://elibrary.ru/enpwtz>
- Gavrilov EK, Zokhrabov FI, Zangiev EA, Khubulava GG. Surgical treatment of injuries to the main deep veins in gunshot wounds of the lower extremities in a modern armed conflict. *Phlebology*. 2024;18(4):283–292. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo202418041283>, <https://elibrary.ru/enpwtz>
23. Абросимов С. С., Антонов Г. И., Чмутин Г. Е. Реоперации при огнестрельном ранении черепа и головного мозга в современном локальном военном конфликте. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2025;15(3):424–435. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.3.048>, <https://elibrary.ru/epgidz>
- Abrosimov SS, Antonov GI, Chmutin GE. Reoperations for gunshot wound of the skull and brain in a modern local military conflict. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2025;15(3):424–435. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.3.048>, <https://elibrary.ru/epgidz>
24. Орлов В. П., Нащекина Ю. А., Нащекин А. В. и др. Определение состава и токсичности поражающих элементов при огнестрельных и минно-взрывных ранениях позвоночника. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2024;26(4):559–568. <https://doi.org/10.17816/brmma634519>, <https://elibrary.ru/vmjhai>
- Orlov VP, Nashchekina YuA, Nashchekin AV, et al. Determination of the composition and toxicity of damaging elements in gunshot and mine-explosive wounds of the spine. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(4):559–568. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma634519>, <https://elibrary.ru/vmjhai>
25. Кравцов М. Н., Чистяков А. Е., Легздайн М. А., Свистов Д. В. Эндоскопические вмешательства при огнестрельных черепно-мозговых ранениях. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2025;89(3):48–59. <https://doi.org/10.17116/neiro20258903148>, <https://elibrary.ru/pqpsdq>
- Kravtsov MN, Chistyakov AE, Legzdain MA, Svistov DV. Endoscopic interventions for gunshot craniocerebral wounds. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2025;89(3):48–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/neiro20258903148>, <https://elibrary.ru/pqpsdq>
26. Мануковский В. А., Келин А. О., Антонов Г. И. и др. Повреждения позвоночника и спинного мозга в боевых конфликтах: систематический обзор литературы и метаанализ. *Хирургия позвоночника*. 2025;22(2):83–95. <https://doi.org/10.14531/ss2025.2.83-95>
- Manukovsky VA, Kelin AO, Antonov GI, et al. Injuries of the spine and spinal cord in combat conflicts: a systematic literature review and meta-analysis. *Spine Surgery*. 2025;22(2):83–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2025.2.83-95>
27. Мануковский В. А., Мовсисян А. Б., Тимонин С. Ю. Хирургическое лечение минно-взрывного ранения ТН11 позвонка с анатомическим перерывом спинного мозга: редкий клинический случай и краткий обзор современной ситуации. *Хирургия позвоночника*. 2023;20(4):22–29. <https://doi.org/10.14531/ss2023.4.22-29>
- Manukovsky VA, Movsisyan AB, Timonin SYu. Surgical treatment of a mine-explosive wound of the TH11 vertebra with anatomical transection of the spinal cord: a rare clinical case and a brief review of the current situation. *Spine Surgery*. 2023;20(4):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2023.4.22-29>
28. Есипов А. В., Антонов Г. И., Мануковский В. А. и др. Эндоскопическое лечение минно-взрывных ранений позвоночника: 3 клинических наблюдения и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2023;87(3):83–91. <https://doi.org/10.17116/neiro20238703183>, <https://elibrary.ru/mpopug>
- Esipov AV, Antonov GI, Manukovsky VA, et al. Endoscopic treatment of mine-explosive wounds of the spine: 3 clinical observations and literature review. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2023;87(3):83–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/neiro20238703183>, <https://elibrary.ru/mpopug>
29. Гизатуллин Ш. Х., Алиев З. Ш., Чернов В. Е. Сравнение эндоскопических и микрохирургических методов удаления инородных тел при осколочных ранениях позвоночника и спинного мозга. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2024;16(S):217–218. <https://elibrary.ru/ggxpye>
- Gizatullin ShKh, Aliev ZSh, Chernov VE. Comparison of endoscopic and microsurgical methods for removal of foreign bodies in shrapnel wounds of the spine and spinal cord. *Polenov Russian Neurosurgical Journal*. 2024;16(S):217–218. (In Russ.) <https://elibrary.ru/ggxpye>
30. Гайворонский А. И., Свистов Д. В., Коломенцев С. В. и др. Концепция оказания нейрохирургической помощи при боевых повреждениях периферических нервов. *Вестник*

Российской Военно-медицинской академии. 2024;26(4): 627–638. <https://doi.org/10.17816/brmma634434>, <https://elibrary.ru/ywxglm>

Gaivoronsky AI, Svistov DV, Kolomentsev SV, et al. Concept of providing neurosurgical care for combat injuries of peripheral nerves. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(4):627–638. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma634434>, <https://elibrary.ru/ywxglm>

31. Нестерова С. А., Карапетян А. С. Применение нервного аутографта с нижней конечности при пластике дефекта нервных стволов верхней конечности. *Тенденции развития науки и образования*. 2024;115–10:83–85. <https://doi.org/10.18411/trnio-11-2024-455>, <https://elibrary.ru/awjntp>

Nesterova SA, Karapetyan AS. Use of a nerve autograft from the lower limb for plasty of nerve trunk defects of the upper limb. *Trends in the Development of Science and Education*. 2024;115-10:83–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.18411/trnio-11-2024-455>, <https://elibrary.ru/awjntp>

32. Крайнюков П. Е., Кокорин В. В., Глотко В. Л. и др. Выбор хирургической тактики при травме периферических нервов. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2025;20(1):134–138. https://doi.org/10.25881/20728255_2025_20_1_134

Krainyukov PE, Kokorin VV, Glotko VL, et al. Choice of surgical tactics for peripheral nerve injury. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2025;20(1):134–138. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/20728255_2025_20_1_134

33. Гизатуллин Ш. Х., Исенгалиев И. Н., Гайворонский А. И. и др. Результаты хирургического лечения огнестрельных ранений общего малоберцового нерва. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2025;1:6–11. <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2025-6-1-6-11>

Gizatullin ShKh, Isengaliev IN, Gaivoronsky AI, et al. Results of surgical treatment of gunshot wounds of the common peroneal nerve. *Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital*. 2025;1:6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2025-6-1-6-11>

34. Судаков Д. В., Баранников С. В., Михайлов Н. О. и др. Сравнительный анализ эффективности реконструктивных операций на лучевом нерве в области нижней трети плеча в зависимости от срока выполнения. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2025;24(2):73–82. <https://doi.org/10.36622/1682-6523.2025.24.2.010>, <https://elibrary.ru/bgjmce>

Sudakov DV, Barannikov SV, Mikhailov NO, et al. Comparative analysis of the effectiveness of reconstructive operations on the radial nerve in the lower third of the arm depending on the timing of performance. *System Analysis and Management in Biomedical Systems*. 2025;24(2):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.36622/1682-6523.2025.24.2.010>, <https://elibrary.ru/bgjmce>

35. Гладышев Н. С., Деев Р. В., Онницев И. Е. Патоморфологическая характеристика центрального фрагмента периферических нервов после минно-взрывных ранений в ранний посттравматический период. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2025;13(2):14–24. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2025-13-2-14-24>

Gladyshev NS, Deev RV, Onnitsev IE. Pathomorphological characteristics of the central fragment of peripheral nerves after mine-explosive wounds in the early post-traumatic period. *Clinical and Experimental Surgery. The Petrovsky Journal*. 2025;13(2):14–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2025-13-2-14-24>

Gladyshev NS, Deev RV, Onnitsev IE. Pathomorphological characteristics of the central fragment of peripheral nerves after mine-explosive wounds in the early post-traumatic period. *Clinical and Experimental Surgery. The Petrovsky Journal*. 2025;13(2):14–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2025-13-2-14-24>

36. Тришкин Д. В., Крюков Е. В., Давыдов Д. В. и др. Совершенствование наружной фиксации как основа инновационного этапного лечения раненых в конечности. *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*. 2023;2:7–18. <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2023-4-2-7-18>, <https://elibrary.ru/bwseki>

Trishkin DV, Kryukov EV, Davydov DV, et al. Improvement of external fixation as the basis for innovative staged treatment of limb wounds. *Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital*. 2023;2:7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2023-4-2-7-18>, <https://elibrary.ru/bwseki>

37. Бубман Л. И., Тополянская С. В., Буриев И. М. и др. Применение метода локального отрицательного давления при лечении пациентов с боевыми травмами конечностей: обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(6):33–41. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.6.00432>

Bubman LI, Topolyanskaya SV, Buriev IM, et al. Application of the local negative pressure method in the treatment of patients with combat limb injuries: a literature review. *Clinical Review in General Medicine*. 2024;5(6):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.6.00432>

38. Крайнюков П. Е., Погосов Н. В., Ким Д. Ю. и др. Вакуум-терапия в лечении обширного дефекта мягких тканей после минно-взрывного ранения. *Московский хирургический журнал*. 2023;4:76–80. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2023-4-76-80>, <https://elibrary.ru/gjebxt>

Krainyukov PE, Pogosov NV, Kim DYU, et al. Vacuum therapy in the treatment of an extensive soft tissue defect after a mine-explosive wound. *Moscow Surgical Journal*. 2023;4:76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2023-4-76-80>, <https://elibrary.ru/gjebxt>

39. Гребенев Д. В., Викулина М. С. Использование мышечных лоскутов для пластики дефектов костей нижних конечностей у пациентов с огнестрельными ранениями. *Клиническая медицина*. 2025;103(5):399–403. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-5-399-403>, <https://elibrary.ru/oczxzx>

Grebenev DV, Vikulina MS. Use of muscle flaps for plasty of bone defects of the lower extremities in patients with gunshot wounds. *Clinical Medicine*. 2025;103(5):399–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-5-399-403>, <https://elibrary.ru/oczxzx>

40. Крюков Е. В., Котив Б. Н., Маркевич В. Ю. и др. Реконструкция посттравматического минно-взрывного субтотального изъяна нижней челюсти свободным малоберцовым аутографтом на микрососудистых

- анастомозах. *Военно-медицинский журнал*. 2023;344(10):11–15. https://doi.org/10.52424/00269050_2023_344_10_11, <https://elibrary.ru/hpdhmc>
- Kryukov EV, Kotiv BN, Markevich VYu, et al. Reconstruction of a post-traumatic mine-explosive subtotal defect of the mandible with a free fibular autograft on microvascular anastomoses. *Military Medical Journal*. 2023;344(10):11–15. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2023_344_10_11, <https://elibrary.ru/hpdhmc>
41. Голованов А. Е., Цыган Л. С., Красиков А. В. и др. Восстановление структур лобно-назозтмоидального комплекса на реконструктивных этапах лечения после огнестрельных ранений средней зоны лица. *Российская ринология*. 2024;32(3):236–242. <https://doi.org/10.17116/rosrino202432031236>, <https://elibrary.ru/bwjumw>
- Golovanov AE, Tsygan LS, Krasikov AV, et al. Restoration of fronto-nasoethmoidal complex structures at reconstructive stages of treatment after gunshot wounds of the midface. *Russian Rhinology*. 2024;32(3):236–242. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosrino202432031236>, <https://elibrary.ru/bwjumw>
42. Апресян С. В., Степанов А. Г., Зражевская А. П., Суонио В. К. Разработка технологии компьютерного производства эпитезов лица. *Российский стоматологический журнал*. 2024;28(3):317–324. <https://doi.org/10.17816/dent630292>, <https://elibrary.ru/gsjutb>
- Apresyan SV, Stepanov AG, Zrazhevskaya AP, Suonio VK. Development of computer production technology for facial epitheses. *Russian Dental Journal*. 2024;28(3):317–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/dent630292>, <https://elibrary.ru/gsjutb>
43. Пичугин А. А., Бадалов В. И., Маркевич В. Ю. и др. Особенности оказания специализированной хирургической помощи раненым в живот в военно-медицинской организации 5-го уровня. *Военно-медицинский журнал*. 2023;344(8):4–11. https://doi.org/10.52424/00269050_2023_344_8_4, <https://elibrary.ru/zuebpb>
- Pichugin AA, Badalov VI, Markevich VYu, et al. Features of providing specialized surgical care to patients with abdominal wounds in a level 5 military medical organization. *Military Medical Journal*. 2023;344(8):4–11. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2023_344_8_4, <https://elibrary.ru/zuebpb>
44. Масляков В. В., Полиданов М. А., Пронина Е. А. и др. Особенности микробного пейзажа при огнестрельных ранениях малого таза, осложненного перитонитом. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2024;7:223–229. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2024.7.23>, <https://elibrary.ru/pcpbhx>
- Maslyakov VV, Polidanov MA, Pronina EA, et al. Features of the microbial landscape in gunshot wounds of the pelvis complicated by peritonitis. *Modern Science: Current Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2024;7:223–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2024.7.23>, <https://elibrary.ru/pcpbhx>
45. Васильев А. Ю., Леонов С. В., Блинов Н. Н. и др. Рентгенография органов грудной клетки в диагностике минно-взрывной травмы при массовом обследовании погибших. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2025;70(5):82–86. <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-5-82-86>, <https://elibrary.ru/hvsjbr>
- Vasiliev AYu, Leonov SV, Blinov NN, et al. Chest X-ray in the diagnosis of mine-explosive trauma during mass examination of the deceased. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2025;70(5):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-5-82-86>, <https://elibrary.ru/hvsjbr>
46. Васильев А. Ю., Леонов С. В., Блинов Н. Н., Потрахов Н. Н. Экспресс-рентгенодиагностика минно-взрывной травмы черепа. *Радиология — практика*. 2025;4:10–23. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2025-4-10-23>
- Vasiliev AYu, Leonov SV, Blinov NN, Potrakhov NN. Express X-ray diagnosis of mine-explosive skull trauma. *Radiology — Practice*. 2025;4:10–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2025-4-10-23>
47. Ахиев М. И., Бадуров Б. Ш., Шутова Е. В. Возможности эхокардиографии в диагностике ушиба сердца при огнестрельных ранениях груди. *Военно-медицинский журнал*. 2025;346(7):27–33. https://doi.org/10.52424/00269050_2025_346_7_27, <https://www.elibrary.ru/zzpaqk>
- Akhiev MI, Badurov BSh, Shutova EV. Possibilities of echocardiography in the diagnosis of cardiac contusion in gunshot wounds of the chest. *Military Medical Journal*. 2025;346(7):27–33. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2025_346_7_27, <https://www.elibrary.ru/zzpaqk>
48. Тополянская С. В., Кошурников Д. С., Антонова Е. В. и др. Травматические повреждения легких и плевры у пациентов с боевыми ранениями: анализ клинических случаев. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(11):25–36. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.11.00513>
- Topolyanskaya SV, Koshurnikov DS, Antonova EV, et al. Traumatic injuries of the lungs and pleura in patients with combat wounds: analysis of clinical cases. *Clinical Review in General Medicine*. 2024;5(11):25–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.11.00513>
49. Головушкина Г. В., Асеева И. А., Троян В. Н. и др. Ультразвуковая диагностика травматических артериовенозных фистул при боевой травме. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2024;14(4):132–140. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2024-14-4-132-14>, <https://www.elibrary.ru/tyfiki>
- Golovushkina GV, Aseeva IA, Troian VN, et al. Ultrasound diagnosis of traumatic arteriovenous fistulas in combat trauma. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2024;14(4):132–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2024-14-4-132-14>, <https://www.elibrary.ru/tyfiki>
50. Белик Б. М., Дадаян А. Р., Тенчурин Р. Ш. Эффективность применения интраоперационного ультразвукового контроля при удалении инородных тел мягких тканей, локализованных в областях со сложной хирургической анатомией, после огнестрельных осколочных ранений. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*.

2025;14(2):328–337. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-2-328-337>

Belik BM, Dadayan AR, Tenchurin RSh. Effectiveness of intraoperative ultrasound control in the removal of foreign bodies of soft tissues localized in areas with complex surgical anatomy, after gunshot shrapnel wounds. *Emergency Medical Care. The Skifosovsky Journal*. 2025;14(2):328–337. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-2-328-337>

51. Дадаян А. Р., Белик Б. М., Тенчурин Р. Ш., Болотков А. С. Опыт удаления глубокорасположенного инородного тела мягких тканей шеи под ультразвуковым контролем у пациента после осколочного ранения. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2024;17(2):66–71. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2024-17-2-66-71>, <https://elibrary.ru/znoemw>

Dadayan AR, Belik BM, Tenchurin RSh, Bolotskov AS. Experience in removing a deeply located foreign body of the soft tissues of the neck under ultrasound control in a patient after a shrapnel wound. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2024;17(2):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2024-17-2-66-71>, <https://elibrary.ru/znoemw>

52. Климович А. М., Фрумен А. Г., Береговский Д. А. и др. Минно-взрывные ранения: рентгенологическая и компьютерная томографическая диагностика повреждений конечностей. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2025;5(3):230–250. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2025-5-3-230-250>, <https://elibrary.ru/qsmynr>

Klimovich AM, Frumen AG, Beregovsky DA, et al. Mine-explosive wounds: radiological and computed tomographic diagnosis of limb injuries. *Russian Journal of Personalized Medicine*. 2025;5(3):230–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2025-5-3-230-250>, <https://elibrary.ru/qsmynr>

53. Костина А. С., Леонов С. В., Троян В. Н., Леонова Л. А. Рентгенологическая характеристика повреждений органов грудной полости при боевой травме. *Радиология — практика*. 2025;3:54–63. <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2025-3-54-63>, <https://elibrary.ru/xksuni>

Kostina AS, Leonov SV, Troian VN, Leonova LA. Radiological characteristics of thoracic cavity organ injuries in combat trauma. *Radiology — Practice*. 2025;3:54–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.52560/2713-0118-2025-3-54-63>, <https://elibrary.ru/xksuni>

54. Шабаяев Р. М., Иванов А. В., Иванов В. А. и др. Рентгенэндоваскулярная ангиография в комплексном лечении поврежденных сосудов конечностей при ранениях: клинические наблюдения и оценка эффективности метода. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2024;4(1):86–94. https://doi.org/10.36107/2782-1714_2024-4-1-86-94

Shabaev RM, Ivanov AV, Ivanov VA, et al. Endovascular angiography in the comprehensive treatment of damaged limb vessels in wounds: clinical observations and assessment of the method's effectiveness. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2024;4(1):86–94. (In Russ.) https://doi.org/10.36107/2782-1714_2024-4-1-86-94

55. Третьяк Д. С., Трухан А. П., Пацай Д. И. и др. Реализация протокола массивной трансфузии у пациентов с огнестрельными и минно-взрывными ранениями, осложненными острой массивной кровопотерей. *Военная медицина*. 2024;4:123–127. <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2024.4.123>

Tretiak DS, Trukhan AP, Patsay DI, et al. Implementation of a massive transfusion protocol in patients with gunshot and mine-explosive wounds complicated by acute massive blood loss. *Military Medicine*. 2024;4:123–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2024.4.123>

56. Третьяк Д. С., Трухан А. П., Гуляев А. А., Бузин А. Н. Применение кровесберегающих технологий в лечении пациентов с огнестрельными и минно-взрывными ранениями. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2024;10(2):240–247. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.2.002>

Tretiak DS, Trukhan AP, Gulyaev AA, Buzin AN. Use of blood-saving technologies in the treatment of patients with gunshot and mine-explosive wounds. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2024;10(2):240–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.2.002>

57. Жукова Т. В., Юрочкин М. А., Белецкий А. В. и др. Правовое регулирование применения наркотических препаратов в современной тактической медицине с учетом особенностей современной специальной военной операции (СВО). *Военная медицина*. 2025;1:62–68. <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2025.1.62>

Zhukova TV, Yurochkin MA, Beletsky AV, et al. Legal regulation of the use of narcotic drugs in modern tactical medicine, taking into account the specifics of the modern special military operation (SMO). *Military Medicine*. 2025;1:62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2025.1.62>

58. Крайнюков П. Е., Ким Е. А., Гудантов Р. Б. и др. Эффективность неопиоидных анальгетиков у пациентов с травматическими ампутациями конечностей в раннем послеоперационном периоде. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2025;20(3):49–52. https://doi.org/10.25881/20728255_2025_20_3_49

Krainyukov PE, Kim EA, Gudantov RB, et al. Effectiveness of non-opioid analgesics in patients with traumatic limb amputations in the early postoperative period. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2025;20(3):49–52. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/20728255_2025_20_3_49

59. Крайнюков П. Е., Ким Е. А., Гудантов Р. Б. и др. Современные принципы консервативного медикаментозного обезболивания пациентов с травматическими ампутациями конечностей в раннем послеоперационном периоде. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2025;1–1:215–225. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2025.01.23>, <https://www.elibrary.ru/dqupul>

Krainyukov PE, Kim EA, Gudantov RB, et al. Modern principles of conservative drug analgesia in patients with traumatic limb amputations in the early postoperative period. *Modern Science: Current Problems of Theory and Practice. Series: Natural*

- and Technical Sciences*. 2025;1–1:215–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2025.01.23>, <https://www.elibrary.ru/dqurpul>
60. Бубман Л. И., Тополянская С. В., Рачина С. А. и др. Микробный пейзаж при исследовании ран у пациентов с боевыми травмами конечностей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;26(4):401–410. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.4.401-410>, <https://elibrary.ru/koeems>
- Bubman LI, Topolyanskaya SV, Rachina SA, et al. Microbial landscape in the study of wounds in patients with combat limb injuries. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(4):401–410. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.4.401-410>, <https://elibrary.ru/koeems>
61. Баранов А. В., Гусейнов А. И., Маер Р. Ю. и др. Оптимизация фотодинамической терапии ран мягких тканей, сформировавшихся после огнестрельных и минно-взрывных ранений. *Лазерная медицина*. 2024;28(3):17–19. <https://elibrary.ru/lvcprvb>
- Baranov AV, Guseinov AI, Maer RYu, et al. Optimization of photodynamic therapy for soft tissue wounds formed after gunshot and mine-explosive wounds. *Laser Medicine*. 2024;28(3):17–19. (In Russ.) <https://elibrary.ru/lvcprvb>
62. Поляков Д. А., Ишутина И. С., Ходаковский М. Д., Киселёва О. Н. Научное обоснование индивидуального реабилитационного маршрута и разработка карты маршрутизации при проведении реабилитации инвалидов вследствие военной травмы, полученной в ходе специальной военной операции. *Физическая и реабилитационная медицина*. 2024;6(4):78–85. <https://doi.org/10.26211/2658-4522-2024-6-4-78-85>, <https://elibrary.ru/fvhnzj>
- Polyakov DA, Ishhutina IS, Khodakovskiy MD, Kiseleva ON. Scientific justification of an individual rehabilitation route and development of a routing map during the rehabilitation of disabled individuals due to military trauma sustained during the special military operation. *Physical and Rehabilitation Medicine*. 2024;6(4):78–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.26211/2658-4522-2024-6-4-78-85>, <https://elibrary.ru/fvhnzj>
63. Бодрова Р. А., Закамырдина А. Д., Делян А. М., Ахметова Г. И. Эффективность применения низкочастотной магнитотерапии в реабилитации пациентов с последствиями боевой травмы. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2025;24(3):182–188. <https://doi.org/10.17816/tjpbr676861>, <https://elibrary.ru/wkwzzj>
- Bodrova RA, Zakamyrina AD, Delyan AM, Akhmetova GI. Effectiveness of low-frequency magnetotherapy in the rehabilitation of patients with consequences of combat trauma. *Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation*. 2025;24(3):182–188. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/tjpbr676861>, <https://elibrary.ru/wkwzzj>
64. Семенова С. А., Корольков А. Н., Резников В. А., Фандеева А. С. Применение тренажера Агашина в реабилитации военнослужащих. *Теория и практика физической культуры*. 2024;4:85–87. <https://elibrary.ru/wrwtps>
- Semenova SA, Korolkov AN, Reznikov VA, Fandeeva AS. Use of the Agashin simulator in the rehabilitation of military personnel. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2024;4:85–87. (In Russ.) <https://elibrary.ru/wrwtps>
65. Мирошниченко В. О., Кабанов М. Ю., Семенов К. В. и др. Использование различных тензионных методик при формировании короткой культы голени после минно-взрывного ранения. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2024;19(4):174–177. https://doi.org/10.25881/20728255_2024_19_4_174
- Miroshnichenko VO, Kabanov MYu, Sementsov KV, et al. Use of various tension techniques in the formation of a short leg stump after a mine-explosive wound. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2024;19(4):174–177. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/20728255_2024_19_4_174
66. Юдин В. Е., Щёлокова А. И., Будко А. А. и др. Опыт применения ботулинотерапии в реабилитации пациентов с фантомным болевым синдромом после ампутации конечности вследствие боевой травмы. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2025;1:113–122. <https://elibrary.ru/thpvpp>
- Yudin VE, Shchelokova AI, Budko AA, et al. Experience with the use of botulinum therapy in the rehabilitation of patients with phantom pain syndrome after limb amputation due to combat trauma. *Russian Journal of Environmental and Rehabilitation Medicine*. 2025;1:113–122. (In Russ.) <https://elibrary.ru/thpvpp>
67. Коломенцев С. В., Полежаев П. А., Гайворонский А. И. и др. Современные концепции лечения фантомного болевого синдрома. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2023;25(3):515–527. <https://doi.org/10.17816/brmma340914>, <https://elibrary.ru/tsczds>
- Kolomentsev SV, Polezhaev PA, Gaivoronsky AI, et al. Modern concepts of phantom pain syndrome treatment. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(3):515–527. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma340914>, <https://elibrary.ru/tsczds>
68. Воробьев А. А., Курушина О. В., Андрющенко Ф. А. и др. Возможности экзоскелетной реабилитации посттравматической плечевой плексопатии. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2024;24(2):21–25. <https://doi.org/10.35693/avp630667>, <https://elibrary.ru/wbccnu>
- Vorobiev AA, Kurushina OV, Andryushchenko FA, et al. Possibilities of exoskeleton rehabilitation of post-traumatic brachial plexopathy. *Postgraduate Bulletin of the Volga Region*. 2024;24(2):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.35693/avp630667>, <https://elibrary.ru/wbccnu>
69. Орлов В. П., Мирзаметов С. Д., Малышева О. В., Свистов Д. В. Опыт применения устройства для реабилитации раненых после огнестрельных и минно-взрывных ранений позвоночника и спинного мозга. *Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе*. 2024;3:56–65. https://doi.org/10.54866/27129632_2024_3_56, <https://elibrary.ru/gpqmta>
- Orlov VP, Mirzametov SD, Malysheva OV, Svistov DV. Experience in using a device for the rehabilitation of the

wounded after gunshot and mine-explosive wounds of the spine and spinal cord. *Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze*. 2024;3:56–65. (In Russ.) https://doi.org/10.54866/27129632_2024_3_56, <https://elibrary.ru/gpqmta>

70. Тришкин Д. В., Серговецев А. А., Шамрей В. К. и др. Стресс-ассоциированные психические расстройства у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2023;344(6):4–14. https://doi.org/10.52424/00269050_2023_344_6_4, <https://elibrary.ru/blwrwt>

Trishkin DV, Sergoventsev AA, Shamrey VK, et al. Stress-associated mental disorders in military personnel. *Military Medical Journal*. 2023;344(6):4–14. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2023_344_6_4, <https://elibrary.ru/blwrwt>

71. Свитнев И. В., Харитоновна Е. А. Выбор оптимального метода преподавания первой помощи и основ тактической медицины симплексным способом теории игр: количественное аналитическое исследование. *Морская медицина*. 2025;11(3):65–72. <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-3-65-72>, <https://www.elibrary.ru/vnawol>

Svitnev IV, Kharitonova EA. Choosing the optimal method for teaching first aid and the basics of tactical medicine using the simplex method of game theory: a quantitative analytical study. *Marine Medicine*. 2025;11(3):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2413-5747-2025-11-3-65-72>, <https://www.elibrary.ru/vnawol>

72. Доготарь О. А., Артамонов С. П. Профессиональная деятельность медицинской сестры в зоне СВО. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2025;3:299–303. <https://elibrary.ru/zkhlqo>

Dogotar OA, Artamonov SP. Professional activity of a nurse in the SMO zone. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research*. 2025;3:299–303. (In Russ.) <https://elibrary.ru/zkhlqo>

73. Рыбаченкова В. А. Актуальные вопросы реабилитации после ампутации конечностей (обзор литературы). *Вестник науки*. 2025;3(5):1946–1956. <https://elibrary.ru/nrnyuo>

Rybachenkova VA. Current issues of rehabilitation after limb amputation (literature review). *Science Bulletin*. 2025;3(5):1946–1956. (In Russ.) <https://elibrary.ru/nrnyuo>

74. Папко С. В., Макоев Х. М., Дмитроченко И. В. и др. Клинический случай успешного эндовидеохирургического лечения пострадавшего с сочетанным огнестрельным осколочным ранением головы, шеи, груди, конечностей с локализацией инородного тела в аортопульмональном пространстве. *Военно-медицинский журнал*. 2025;346(1):35–39. https://doi.org/10.52424/00269050_2024_346_1_35, <https://www.elibrary.ru/htzwdj>

Papko SV, Makoev KhM, Dmitrochenko IV, et al. A clinical case of successful endovideo-surgical treatment of a victim with combined gunshot shrapnel wound of the head, neck, chest, limbs with localization of a foreign body in the aortopulmonary space. *Military Medical Journal*. 2025;346(1):35–39. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2024_346_1_35, <https://www.elibrary.ru/htzwdj>

75. Вершков А. С., Лукьянчиков Э. Е., Арещенко Е. Д. Аспекты тактической медицины в боевых условиях.

Актуальные исследования. 2023;42–1:14–17. <https://elibrary.ru/ztnake>

Vershkov AS, Lukyanchikov EE, Areshchenko ED. Aspects of tactical medicine in combat conditions. *Current Research*. 2023;42–1:14–17. (In Russ.) <https://elibrary.ru/ztnake>

76. Бордина Г. Е., Лопина Н. П., Шабалин А. С., Канунников Т. И. Возможности использования технологий фотополимерной печати в медицине. *Врач*. 2024;35(5):23–27. <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-05-03>, <https://www.elibrary.ru/wcvbbm>

Bordina GE, Lopina NP, Shabalin AS, Kanunnikov TI. Possibilities of using photopolymer printing technologies in medicine. *The Doctor*. 2024;35(5):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2024-05-03>, <https://www.elibrary.ru/wcvbbm>

77. Захаров П. А., Овчинникова А. А., Толкачев Я. Д. и др. Структурные и ультраструктурные изменения поперечно-полосатой скелетной мышечной ткани после высокоэнергетических повреждений в ранний посттравматический период. *Морфология*. 2025;163(4):363–377. <https://doi.org/10.17816/morph.688357>, <https://elibrary.ru/swegov>

Zakharov PA, Ovchinnikova AA, Tolkachev YaD, et al. Structural and ultrastructural changes in striated skeletal muscle tissue after high-energy injuries in the early post-traumatic period. *Morphology*. 2025;163(4):363–377. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/morph.688357>, <https://elibrary.ru/swegov>

78. Дмитроченко И. В., Ким И. Ю., Макоев Х. М. и др. Первые видеоторакоскопические оперативные вмешательства при ранениях груди на базе военно-медицинской организации 3-го уровня в зоне специальной военной операции. *Военно-медицинский журнал*. 2024;345(11):24–28. https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_11_24, <https://www.elibrary.ru/hhkyjf>

Dmitrochenko IV, Kim IYu, Makoev KhM, et al. First videothoracoscopic surgical interventions for chest wounds at a level 3 military medical organization in the special military operation zone. *Military Medical Journal*. 2024;345(11):24–28. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_11_24, <https://www.elibrary.ru/hhkyjf>

Информация об авторах:

Казанцев Антон Николаевич — военный врач, военно-полевой госпиталь ФГКУ «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) Воздушно-десантных войск» Министерства обороны РФ, зона СВО, dr.antonio.kazantsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>;

Вшивков Константин Николаевич — военный врач, военно-полевой госпиталь ФГКУ «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) Воздушно-десантных войск» Министерства обороны РФ, зона СВО, sneg77pav@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1974-1294>;

Нескоромный Дмитрий Юрьевич — военный врач, военно-полевой госпиталь ФГКУ «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) Воздушно-десантных войск»

Министерства обороны РФ, зона СВО, dmitryneskoromny19@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3436-7742>;

Тенишев Рамиль Раисович — военный врач, военно-полевой госпиталь ФГКУ «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) Воздушно-десантных войск» Министерства обороны РФ, зона СВО, ramilTen920@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2478-9187>;

Алексеев Олег Валерьевич — военный врач, военно-полевой госпиталь ФГКУ «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) Воздушно-десантных войск» Министерства обороны РФ, зона СВО, v-bessmertnyu@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9120-7343>;

Холматов Вадим Николаевич — военный врач, военно-полевой госпиталь ФГКУ «36 отдельный медицинский отряд (аэромобильный) Воздушно-десантных войск» Министерства обороны РФ, зона СВО, aerovadim777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6629-0299>.

Вклад авторов:

Казанцев А. Н. — концептуализация, методология, формальный анализ, написание черновика рукописи, рецензирование и редактирование; Вшивков К. Н. — организация данных, проверка, контроль, администрирование проекта; Нескоромный Д. Ю. — формальный анализ, методология, написание черновика рукописи; Тенишев Р. Р. — организация данных, формальный анализ, проверка; Алексеев О. В. — методология, контроль, рецензирование и редактирование; Холматов В. Н. — администрирование проекта, контроль, рецензирование и редактирование.

Authors information:

Anton N. Kazantsev, Military Surgeon, Military Field Hospital of the Federal State Budgetary Institution “36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Troops” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Special Military Operation Zone, dr.antonio.kazantsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>;

Konstantin N. Vshivkov, Military Surgeon, Military Field Hospital of the Federal State Budgetary Institution “36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Troops” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Special

Military Operation Zone, sneg77pav@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1974-1294>;

Dmitrii Yu. Neskromny, Military Surgeon, Military Field Hospital of the Federal State Budgetary Institution “36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Troops” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Special Military Operation Zone, dmitryneskoromny19@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3436-7742>;

Ramil R. Tennishev, Military Surgeon, Military Field Hospital of the Federal State Budgetary Institution “36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Troops” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Special Military Operation Zone, ramilTen920@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2478-9187>;

Oleg V. Alekseev, Military Surgeon, Military Field Hospital of the Federal State Budgetary Institution “36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Troops” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Special Military Operation Zone, v-bessmertnyu@internet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9120-7343>;

Vadim N. Kholmatov, Military Surgeon, Military Field Hospital of the Federal State Budgetary Institution “36th Separate Medical Detachment (Airmobile) of the Airborne Troops” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Special Military Operation Zone, aerovadim777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6629-0299>.

Contribution of the authors:

Kazantsev A. N. — conceptualization, methodology, formal analysis, writing – original draft, writing — review, editing; Vshivkov K. N. — data curation, validation, supervision, project administration; Neskromnyi D. Yu. — formal analysis, methodology, writing — original draft; Tennishev R. R. — data curation, formal analysis, validation; Alekseev O. V. — methodology, supervision, writing — review, editing; Kholmatov V. N. — project administration, supervision, writing — review, editing.

Поступила в редакцию / Received: 18.01.2026

Принята к публикации / Accepted: 12.03.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.34–092.9:616–056.252
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-82-91>

Морфофункциональные особенности желудочно-кишечного тракта в экспериментальных моделях ожирения

В. Е. Менщикова¹, А. Е. Каравозова¹, Т. В. Карцева¹,
С. В. Залавина¹, Т. И. Рябиченко^{1,2}, Д. В. Елисеева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия
² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Менщикова Валерия Евгеньевна,
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,
Красный пр., д. 52, Новосибирск, Россия,
630091.
E-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Резюме

Ожирение представляет собой глобальную медицинскую проблему, частота встречаемости которой неуклонно возрастает. Современный уклад жизни, характеризуемый изменением пищевых предпочтений и низким уровнем физической активности, выступает ключевым фактором развития ожирения и избыточной массы тела. Ожирение увеличивает риск возникновения множества заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, функциональные расстройства пищеварения и др. Патогенез этих состояний включает хроническое низкое воспаление, повышенную проницаемость кишечного барьера и изменения микрофлоры кишечника. Целью представленной статьи является описание и систематизация высококалорийных диет, а также изучение морфологических и патофизиологических механизмов влияния данных рационов на желудочно-кишечный тракт. В обзоре рассмотрены основные виды диет для моделирования ожирения у лабораторных животных: высокожировая, высокоуглеводная, с выбором жиров или углеводов, комбинированные («диета кафетерия», «западная диета»), модели психогенного переедания. Гистологические особенности стенки органов пищеварительного тракта крыс с ожирением представлены изменениями в слизистой оболочке (снижение количества ШИК-позитивных бокаловидных клеток), собственной пластинке слизистой (увеличение числа нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, коллагеновых волокон). Кроме того, в стенке толстой кишки обнаружено увеличение концентрации интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНО и моноцитарного хемотаксического белка (MCP-1), малонового диальдегида (МДА). Доказано влияние ожирения и избыточной массы тела на структурные образования нервной системы (гиперактивация энтеральных ганглиев, нарушения работы вегетативной нервной системы и др.), что приводит к нарушению моторики желудочно-кишечного тракта.

Экспериментальные исследования демонстрируют, что высококалорийные диеты приводят к изменению гистологических характеристик и моторики ЖКТ у лабораторных животных, вызывая структурные повреждения и нарушение иннервации органов пищеварения, что указывает на необходимость дальнейших исследований для выявления механизмов развития осложнений ожирения и разработки эффективных профилактических мер.

Ключевые слова: ожирение, желудочно-кишечный тракт, высококалорийные диеты, изменения гистологической структуры, нарушения моторики ЖКТ, экспериментальные модели

Для цитирования: Менщикова В.Е., Каравозова А.Е., Карцева Т.В. и др. Морфофункциональные особенности желудочно-кишечного тракта в экспериментальных моделях ожирения. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):82–91. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-82-91>; <https://elibrary.ru/OMGPBT>

Gastrointestinal morphofunctional changes in experimental obesity models

Valeria E. Menshchikova¹, Anastasiya E. Karavozova¹,
Tatiana V. Kartseva¹, Svetlana V. Zalavina¹,
Tatyana I. Ryabichenko^{1,2}, Daria V. Eliseeva¹

Corresponding author:

Valeria E. Menshchikova,
Novosibirsk State Medical University,
52 pr. Krasny, Novosibirsk, Russia, 630091.
E-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center
for Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk, Russia

Abstract

Obesity is a global health problem whose incidence is steadily increasing. Modern lifestyles, characterized by changing dietary preferences and low levels of physical activity, are key factors in the development of obesity and overweight. Obesity increases the risk of numerous gastrointestinal (GI) diseases, such as gastroesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease, functional digestive disorders, and others. The pathogenesis of these conditions includes chronic low-grade inflammation, increased intestinal barrier permeability, and changes in the intestinal microflora. The purpose of this article is to describe and systematize high-calorie diets and to study the morphological and pathophysiological mechanisms by which these diets influence the gastrointestinal tract. This review examines the main types of diets used to model obesity in laboratory animals: high-fat, high-carbohydrate, with a choice of fats or carbohydrates, combined (“cafeteria diet”, “Western diet”), and models of psychogenic overeating. Histological features of the gastrointestinal tract wall of obese rats are represented by changes in the mucosa (a decrease in the number of PAS-positive goblet cells) and the lamina propria (an increase in the number of neutrophils, lymphocytes, macrophages, and collagen fibers). In addition, increased concentrations of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF and monocyte chemotactic protein (MCP-1), and malondialdehyde (MDA) were detected in the colon wall. Obesity and excess body weight have been shown to impact structural components of the nervous system (hyperactivation of enteric ganglia, disruption of the autonomic nervous system, etc.), leading to impaired gastrointestinal motility.

Experimental studies demonstrate that high-calorie diets alter the histological characteristics and motility of the gastrointestinal tract in laboratory animals, causing structural damage and disruption of innervation of the digestive organs. This indicates the need for further research to identify the mechanisms underlying the development of obesity complications and develop effective preventive measures.

Keywords: obesity, gastrointestinal tract, high-calorie diets, changes in histological structure, gastrointestinal motility disorder, experimental models

For citation: Menshchikova VE, Karavozova AE, Kartseva TV, et al. Gastrointestinal morphofunctional changes in experimental obesity models. *Translational Medicine*. 2026;13(1):82–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-82-91>; <https://elibrary.ru/OMGPBT>

Введение

Избыточную массу тела и ожирение эксперты называют неинфекционной пандемией XXI века. Распространенность этих состояний неуклонно растет, что представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему: всего за три последних десятилетия число людей, страдающих ожирением, выросло почти в 3 раза [1–3]. Особенности современного уклада жизни, включающие в себя изменение пищевых привычек, а именно употребление высококалорийной пищи с преобладанием жиров, углеводов и соли, и малоподвижный образ жизни, играют значимую роль в патогенезе ожирения [4].

Доказано, что ожирение является фактором риска развития различных заболеваний [5–8]. Накоплены данные о том, что ожирение ассоциировано с целым рядом как органических, так и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта: среди них гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), целиакия, синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная диспепсия и запор [9–12]. Механизмы взаимосвязей между этими состояниями гетерогенны и разнообразны [13]. Известно, что ожирение и различные расстройства функций ЖКТ включают в себя схожие патогенетические звенья. В частности, наблюдаются формирование хронического низкоуровневого воспаления, повышение проницаемости кишечного барьера, а также изменение состава микробиома кишечника [14, 15].

Влияние ожирения на развитие заболеваний пищеварительной системы возможно изучить, моделируя высококалорийную диету в эксперименте на лабораторных животных [16]. Исследования показывают, что у грызунов, получающих в качестве корма высококалорийные продукты, помимо метаболических нарушений, связанных с ожирением, развивались и морфофункциональные изменения ЖКТ, такие как увеличение объема желудка, изменение структуры стенки кишечника, его моторики, а также нарушения усвоения питательных веществ и состава микробиоты [17, 18].

В представленном литературном обзоре мы приводим данные о структурных изменениях и функциональных изменениях пищеварительной системы лабораторных животных, находящихся на высококалорийной диете.

Виды экспериментальных высококалорийных диет

В научных исследованиях распространенным методом моделирования ожирения и избыточной массы тела является индукция алиментарного ожирения у лабораторных грызунов [19]. Наиболее часто

в экспериментальных работах используются крысы и мыши, поскольку они имеют сходные по строению с человеком вкусовые рецепторы, системы идентификации пищи, ее переваривания, а также контроля за потреблением пищи. Кроме того, лабораторные мыши и крысы, аналогично людям, всеядны, что позволяет использовать в исследованиях широкий спектр различных пищевых ингредиентов [20]. С целью повышенного накопления жировой ткани экспериментальных животных кормят высококалорийными рационами, содержащими избыточное количество жиров, углеводов или их различные комбинации [19, 20]. Для интенсификации процесса формирования избыточной массы тела у крыс рекомендуется оптимизировать условия содержания животных, повышая температуру внешней среды и удлиняя продолжительность темного периода суток. Выполнение этих условий необходимо в силу того, что повышение температуры окружающего воздуха уменьшает энергетические затраты организма на согревание, а увеличенный временной интервал нахождения при пониженном освещении активизирует пищевое поведение крыс, являющихся ночными животными, за счет чего растет потребление корма [19].

У лабораторных крыс используют разнообразные варианты высококалорийных диет: высокожировую, высокоуглеводную, с выбором жиров или углеводов, комбинированные («диета кафетерия», «западная диета»), а также создают модели психогенного переедания и др. Рассмотрим подробнее модели высококалорийных диет.

Высокожировые диеты с содержанием жиров 30–60 % от суточного рациона довольно часто применяют для индукции ожирения у лабораторных животных [21]. Для развития инсулинорезистентности и избыточной массы в основном используют жиры животного происхождения (свиное сало, говяжий жир, сливочное масло). По данным исследований, через 2–4 недели употребления предложенной диеты у животных начинается значимый набор массы тела, достигающий максимальных значений через 4–5 месяцев, что сопровождается дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе и артериальной гипертензией [19, 22].

Высокоуглеводные рационы делятся на обогащенные фруктозой и обогащенные сахарозой. Доказано, что при использовании этих вариантов углеводов увеличение массы тела и характер жировоголожения в органах половозрелых самцов линии Wistar статистически сопоставимы [23].

При моделировании высококалорийного рациона широко используется проведение эксперимента с выбором рациона, содержащего избыток жиров или углеводов. Указанный подход способствует перееданию у крыс в результате свободного выбора

животным между высокожировой, высокоуглеводной или стандартной по калорийности едой, что подтверждается стабильной прибавкой массы у животных [19]. Согласно исследованиям М. Б. Чернышевой и соавторов (2016), длительная (40-недельная) диета с повышенным содержанием жиров и простых углеводов, включающая рафинированное пальмовое масло, фруктозу и изделия из белой муки, у взрослых самцов крыс линии Sprague Dawley привела к возникновению метаболического синдрома. У 80 % испытуемых животных развились гепатостеатоз, липоматоз поджелудочной железы, увеличение размеров адипоцитов белой жировой ткани, гиперинсулинемия и гиперлипидемия (гипертриглицеридемия) [24].

Для изучения контроля пищевого поведения применимы модели психогенного переизбытка. Одним из условий моделирования нарушений пищевого поведения у лабораторных грызунов является введение аттрактивных пищевых продуктов в основной рацион с соблюдением установленных временных интервалов. Отмечено, что крысы, предрасположенные к переизбытку, в стрессовых ситуациях демонстрировали

снижение аппетита к стандартному корму, но сохраняли интенсивное поедание привлекательной для них пищи и при отсутствии дефицита питательных веществ потребляли в больших количествах лакомство, как будто находились в условиях голода. После перехода на высококалорийную жиросодержащую диету половина особей в исследуемых группах приобрела признаки алиментарного ожирения [19].

«Диета кафетерия» представляет собой высококалорийный рацион, способствующий развитию ожирения за счет увеличения частоты приемов пищи, размера порций, а также большого разнообразия жирных, сладких и пряных блюд [19, 25]. Этот вариант диеты способствует развитию инсулинорезистентности и низкоуровневого воспаления. Кроме того, «диета кафетерия» приводит к значительным изменениям в качественном и количественном составе микробиоты [19]. Группа бразильских исследователей доказала, что применение «диеты кафетерия» у лабораторных крыс приводит к ожирению, сопровождающемуся развитием гиперфагии, гиперлипидемии, гипергликемии и инсулинорезистентности [26].

Таблица. Состав «диеты кафетерия» (адаптировано по Balbo и соавт., 2016) [26]

Table. The composition of the “cafeteria diet” (adapted from Balbo, et al., 2016) [26]

Вошедшие продукты		%
Сырные шарики Cheetos (Cheetos, Pepsico, Бразилия)		11
Снеки из бекона (Troféu, Santa Helena, Бразилия)		13
Кукурузный крахмал для печенья (Zadimel, Бразилия)		10
Шоколадный торт (Renata, Selmi, Бразилия)		10
Кока-Кола (Coca-Cola, Бразилия)		1
Гуарана (Antarctica, AmBev, Бразилия)		1
Итальянская салями (Sadia, Бразилия)		11
Ассорти из колбас (Sadia, Бразилия)		9
Хлеб с нутреллой (Nutrella, Бразилия)		8
Шоколадная вафля (Baudusso, Бразилия)		13
Мортаделла (Frimesa, Бразилия)		5
Зефир (Fini, Бразилия)		8
Содержание макронутриентов (%)		
	Стандартная диета	«Диета кафетерия»
Углеводы	70	49
Жиры	10	24
Белки	20	22
ккал/г	3,8	5,4

Состав диеты представлен в таблице [26]. Разнообразие рациона крыс, находящихся на «диете кафетерия», существенно осложняет интерпретацию экспериментальных данных, особенно при проведении межгруппового сравнения с особями контрольной выборки, находящимися на стандартной диете [25].

«Западная диета» является более сбалансированной по своему составу модификацией «диеты кафетерия». Основные отличия моделирования «западного рациона» заключаются в разработке диеты, содержащей сбалансированный микронутриентный состав, отсутствии пищевых добавок и возможности создания единообразного рациона для всех экспериментальных животных. Это возможно благодаря тому, что известно точное количество и состав основных компонентов в 100 г корма, представленного в виде пищевых гранул [19]. Доказана эффективность моделирования данного типа диеты в формировании ожирения, избыточной массы тела, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, изменения соотношения лептин/адипонектин, дислипидемии [25].

Гистологические особенности органов ЖКТ у крыс, находящихся на высококалорийном питании

В работе М. Б. Чернышевой и коллег (2014) [27] показано, что у лабораторных крыс линии Спрейг-Доули с алиментарным ожирением, вызванным назначением рациона, обогащенного углеводами и жирами, изменялось состояние эпителиальной выстилки слизистой оболочки ободочной кишки. Наблюдалось уменьшение ШИК-позитивных бокаловидных клеток, а также интенсивность окрашивания в них высокосульфатированных и нейтральных гликопротеидов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в собственной пластинке слизистой оболочки выявлено увеличение относительного количества лимфоцитов, нейтрофилов, CD68-положительных макрофагов и доли незрелых и зрелых коллагеновых волокон, что указывает на развитие низкоуровневого воспаления. Об увеличении проницаемости эпителиального барьера стенки кишки автор судит по высокому уровню эндотоксина, определяемому в сыворотке крови [27].

В других работах было показано, что у крыс, находящихся на диете с высоким содержанием жиров, в слизистой оболочке и подслизистой основе образцов толстой кишки выявлялись воспалительные инфильтраты, представленные различными видами лейкоцитов с преобладанием эозинофилов [28]. В тканях толстой кишки были значительно увеличены концентрации IL-1 β , IL-6, малонового диальдегида (МДА), IL-8, ФНО и моноцитарного хемотаксического белка (MCP-1). В слизистой оболочке толстой кишки крыс с ожирением, вызванным

диетой, регистрировалось снижение экспрессии микроРНК let-7f, принадлежащей к высококонсервативному семейству let-7, основная роль которой — регуляция функций и дифференцировки иммунных клеток [29], что вызвало повышение высвобождения провоспалительных хемокинов в эпителиоцитах кишечника [28]. Группа итальянских ученых [3] доказала, что в тканях толстой кишки мышей дикого типа C57BL/6J, получавших высокожировую диету в течение 8 недель, в которой 60 % ккал создавались за счет жиров, уровни МДА и IL-1 β были повышены. Иммуногистохимическое исследование криосрезов толстой кишки мышей с ожирением выявило повышение иммунореактивности нейропептида субстанции P в ганглиях энтеральной нервной системы межмышечного сплетения Ауэрбаха [30]. Изучение регуляции функций глиальных клеток в составе межмышечных ганглиев показало, что изменения глиоцитов, возникающие при ожирении, поддерживают как нарушения моторики кишечника, так и воспаление в кишечной стенке посредством высвобождения нейротрофического фактора глиальных клеток, субстанции P и IL-1 β [31].

Морфометрия стенки тонкой и слепой кишок крыс, получавших корм с высоким содержанием жиров в течение 1–6 недель, выявила уменьшение глубины кишечных желез после первой недели эксперимента. В слепой кишке снизилось число бокаловидных клеток в расчете на одну крипту. Однако через 6 недель представленные показатели нивелировались и не имели отличий от показателей контроля [27, 32].

Высокожировая 8-недельная диета привела к увеличению содержания в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки у мышей относительного количества нейтрофилов (GR1+), моноцитов, макрофагов (MOMA+) и активированных макрофагов (MOMA+ CD80+). Однако других структурных изменений в составе стенки толстой кишки не обнаружено [27, 33].

Показано, что высококалорийная диета способствует развитию дисбиоза кишечника с увеличением количества патогенных бактерий и триметиламиноксида (ТМАО): на фоне чего нарушается целостность кишечного барьера и повышается кишечная проницаемость, что оценивалось по снижению уровня толстокишечного муцина-2, белков плотных контактов и бокаловидных клеток [34].

Изменения моторики желудочно-кишечного тракта у лабораторных животных, находящихся на высококалорийном питании

Обнаруживается все больше доказательств того, что у человека ожирение приводит к развитию как органических (ГЭРБ, ВЗК), так и функциональных

(СРК, функциональная диспепсия) заболеваний пищеварительной системы, имеющих неспецифическую симптоматику, отражающую, прежде всего, нарушение двигательной активности ЖКТ, что клинически проявляется тошнотой, изжогой, нарушением стула и вздутием живота [9–12, 35]. Нарушение моторной функции пищеварительного тракта, безусловно, влияет на качество жизни пациентов, способствуя прогрессированию развития ожирения [36]. Поскольку изучение патогенетических механизмов формирования функциональных нарушений у человека является затруднительным, наиболее часто в качестве моделей используются лабораторные грызуны.

На фоне алиментарного ожирения в стенке кишечника мышцей выявлялись признаки хронического воспаления низкой интенсивности, что сопровождалось усилением сокращения продольных мышц толстой кишки [35].

Доказано, что «западная диета» инициирует механизмы апоптоза и вызывает количественное уменьшение гипоталамических, энтеральных и вагальных нейронов [37], что, в свою очередь, приводит к дисфункции со стороны моторики ЖКТ, а также дополнительно повышает аппетит, нарушает энергетический баланс и усугубляет тяжесть метаболического синдрома [38, 39].

Алиментарное ожирение характеризуется гиперактивацией энтеральных глиальных клеток кишечника (EGC), что приводит к развитию нарушений моторики кишечника посредством повышения тахикинергической, иными словами, перистальтической активности кишечной стенки, что сопровождается возникновением в ней признаков провоспалительной активности [40]. Данные клетки представляют собой крайне неоднородную популяцию: они расположены как внутри, так и за пределами ганглиев и межганглионарных волокон, которые образуют основные сети ганглионарных сетей энтеральной нервной системы [41]. EGC включают в себя разнородную популяцию нейронов и глиальных клеток, расположенных как внутри, так и за пределами нервных ганглиев и межганглионарных волокон, образующих основные сети энтеральной нервной системы (ЭНС). ЭНС представлена двумя крупными сплетениями — миентеральным (ауэрбаховским) и субмукозным (мейснеровским). Миентеральное сплетение располагается между продольным и циркулярным слоями мышечной оболочки на протяжении всей длины ЖКТ [42]. Компоненты нервного сплетения Ауэрбаха играют ключевую роль в регуляции кишечного гомеостаза. EGC распределены по всем слоям кишечной стенки, где они и осуществляют контроль моторики и барьерной функции, а также регулируют развитие воспаления посредством высвобождения провоспалительных

факторов GDNF (глиальный нейротрофический фактор), SP-селектина — биомаркера воспаления и тромбоза, и IL-1 β (интерлейкин-1 β) [31, 43].

Взаимодействие компонентов вегетативной нервной системы и слизистой оболочки играет роль в контроле различных функций ЖКТ, в том числе поддержании защитных механизмов слизистой оболочки, барьерной функции кишечника, а также восстановлении и дифференцировке эпителиальной выстилки. При воспалительных и функциональных заболеваниях кишечника, а также при нейродегенеративных заболеваниях наблюдается изменение активности компонентов вегетативной нервной системы. Известно, что нарушение моторной функции ЖКТ, прежде всего, происходит за счет морфофункционального ремоделирования в энтеральном нервно-мышечном компартменте, вследствие которого развивается изменение кишечного транзита [44, 45]. В кишечнике крыс, на фоне высококалорийной диеты, по всему мышечному слою кишечника компенсаторно увеличивалась экспрессия глиальных аденозиновых рецепторов A2B, которые модулируют активность возбуждающих тахикинергических нервов [46] и предотвращают воспаление кишечника, связанное с ожирением, так как гиперактивность эндогенного аденозина, активируемая глиальными A2BR, оказывает ингибирующее действие на высвобождение GDNF, SP и IL-1 β [31].

Длительное употребление пищи с переизбытком жиров вызывает повреждение ЭНС [47, 48]. Употребление высокожировых продуктов в течение 20 недель вызвало у крыс повреждение ингибирующих двигательных нейронов с уменьшением размеров ганглионарных нейронов и нейронов в составе миентерального сплетения двенадцатиперстной кишки, что сочеталось со снижением количества вазоактивного интестинального полипептида (VIP), холинацетилтрансферазы и нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) в миентеральных ганглиях [49].

Увеличение массы висцерального жира у крыс на высококалорийном питании сопровождается не только дисфункцией моторики кишечника, но и нарушением опорожнения желудка. По данным Кауа и соавторов (2021), «западная диета» способствует снижению количества нейронов энтеральной нервной системы и подавлению nNOS как в фундальном, так и в антральном отделах желудка, а также способствует снижению экспрессии холинацетилтрансферазы с одновременным повышением иммунореактивности к VIP в антральном отделе желудка. Помимо этого, у лабораторных животных, находящихся на высокожировой диете, происходит ослабление сократительных и расслабляющих реакций, вызванных лекарственными средствами (бетанехолом и нитропруссидом натрия, соответственно), в антральном и фундальном отделах желудка [50].

В исследовании Özdemir-Kumral и коллег (2021) показано, что высококалорийная диета приводит к системному воспалению и нарушению иннервации кишечника, что, в свою очередь, вызывает усиление сократительной деятельности мускулатуры желудка и подавляет сократимость гладкой мускулатуры стенки подвздошной кишки. Это происходило в том числе за счет устранения ингибирующего действия на моторику желудка анорексигенного нейропептида несфатина-1 (NES-1). Естественно, продуцируемый или искусственно вводимый NES-1 оказывает свое действие посредством перекрестного взаимодействия рецепторов холецистокинина (ССК) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), но под влиянием высокожировой диеты становится неспособным контролировать моторику желудка. Вследствие быстрого опорожнения желудка происходит снижение чувства насыщения, повышенный аппетит дополнительно способствует прогрессированию ожирения [51].

Высококалорийная диета замедляет пропульсивную моторику кишечника у лабораторных крыс, что обусловлено подавлением нервно-мышечной передачи, утратой миэнтерических ингибирующих мотонейронов, отеком их аксонов и потерей филаментов цитоскелета [52]. «Западная диета» замедляет кишечный транзит у лабораторных животных, активируя апоптоз в энтеральных нейрональных клетках, что опосредовано действием пальмитата. Включение механизмов апоптоза в энтеральных нейронах связано с дисфункцией митохондрий и окислительным стрессом эндоплазматического ретикула в них из-за значительного увеличения экспрессии Mir375 [47]. MiR-375 (микроРНК, миРНК) — некодирующая РНК, которая посттранскрипционно подавляет трансляцию и (или) вызывает деградацию мРНК [53].

Также известно, что уменьшение количества макрофагов противодействует возникновению и прогрессии морфофункциональных изменений нейромышечного компартмента толстой кишки, что указывает на важную роль этих иммунных клеток в развитии нарушений моторики кишечника, связанных с ожирением [40].

Заключение

Таким образом, ожирение, вызванное высокожировой диетой, обуславливает развитие большого спектра нарушений в органах ЖКТ, к которым относятся проявления воспаления, нарушение целостности эпителиального барьера слизистых оболочек кишечника, что сопровождается выраженной перестройкой двигательных возбуждающих тахикинергических энтеральных нервов. В настоящее время существует ограниченное число публикаций, рассматривающих гистопатологические

и патофизиологические формирования патологии органов ЖКТ в качестве сопутствующего осложнения ожирения. Авторы считают, что в условиях непрерывного роста заболеваемости ожирением необходимо инициировать проведение исследований, направленных на поиск факторов риска, механизмов развития и перспективных методов профилактики коморбидных состояний, обусловленных ожирением и избыточной массой тела.

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.

Список источников / References

1. Драпкина О. М., Ким О. Т. Ожирение — эпидемия эпохи антропоцена: монография. М.: РОПНИЗ, ООО «Силицея-Полиграф»; 2024. 176 с.
Drapkina OM, Kim OT. Obesity — an epidemic of the Anthropocene epoch: monograph. Moscow: ROPNIZ, Silicea-Polygraph LLC; 2024. (In Russ.)
2. Бондарева Э. А., Трошина Е. А. Ожирение. Причины, типы и перспективы. *Ожирение и метаболизм*. 2024; 21(2):174–187. <https://doi.org/10.14341/omet13055>
Bondareva EA, Troshina EA. Obesity. Reasons, features and prospects. *Obesity and metabolism*. 2024; 21(2):174–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet13055>
3. Levin BE, Geary N, Lutz TA. The (dys)regulation of energy storage in obesity. *Physiol Rev*. 2025; 105(3):803–895. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2024>
4. Colamatteo A, Fusco C, Matarese A, Matarese G. Obesity and autoimmunity epidemic: the role of immunometabolism. *Annu Rev Nutr*. 2025; 45(1):115–140. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-111324-122456>
5. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, et al. ESC Scientific Document Group. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J*. 2024; 45(38):4063–4098. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae508>
6. Zhang X, Ha S, Lau HC, Yu J. Excess body weight: novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Semin Cancer Biol*. 2023; 92:16–27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.03.008>

7. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus-an overview. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1882. <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>
8. Gonzalez-Gutierrez L, Motiño O, Barriuso D, et al. Obesity-associated colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(16):8836. <https://doi.org/10.3390/ijms25168836>
9. Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases — Joint European Society for Clinical Nutrition and Metabolism / United European Gastroenterology guideline. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(7):663–720. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12280>
10. Choe Y. Obesity and upper gastrointestinal diseases. *Korean J Gastroenterol.* 2024;83(3):81–86. <https://doi.org/10.4166/kjg.2024.015>
11. Mahadeva S. Obesity and functional gastrointestinal disorders: What is the link? *J Gastroenterol Hepatol.* 2023; 38(3):344–345. <https://doi.org/10.1111/jgh.16158>
12. Zia JK, Lenhart A, Yang PL, et al. Risk factors for abdominal pain-related disorders of gut-brain interaction in adults and children: a systematic review. *Gastroenterology.* 2022;163:995–1023e3.
13. Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):954–962. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>
- Andreev DN, Kucheryavyi YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Therapeutic Archive.* 2021;93(8):954–962. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>
14. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet.* 2020;396:1664–1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32115-2)
15. Raybould HE. Gut microbiota, epithelial function and derangements in obesity. *J Physiol.* 2012;590:441–446. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.222133>
16. Almeida PP, Valdetaro L, Thomasi BBM, et al. High-fat diets on the enteric nervous system: Possible interactions and mechanisms underlying dysmotility. *Obes Rev.* 2022;23(4):e13404. <https://doi.org/10.1111/obr.13404>
17. Guimarães AGC, Lopes LES, Capelassi AN, et al. Morphological alterations in gastrointestinal organs of western-diet obese rats submitted to vertical sleeve gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass. *An Acad Bras Cienc.* 2021;93(4):e20200884. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202120200884>
18. Mo X, Cheng R, Shen L, et al. High-fat diet induces sarcopenic obesity in natural aging rats through the gut-trimethylamine N-oxide-muscle axis. *J Adv Res.* 2025;70:405–422. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.05.015>
19. Байрашева В. К., Пчелин И. Ю., Егорова А. Э. и др. Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс. *Juvenis Scientia.* 2019;(9–10):8–13. <https://doi.org/10.32415/jscientia.2019.09-10.02>
- Bayrasheva VK, Pchelin IU, Egorova AE, et al. Experimental models of nutritional obesity in rats. *Juvenis Scientia.* 2019;(9–10):8–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.32415/jscientia.2019.09-10.02>
20. Макарова М. Н., Макаров В. Г. Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. Сообщение 2: экспериментальное ожирение. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018;2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-05>
- Makarova MN, Makarov VG. Diet-induced models of metabolic disorders. Message 2: Experimental obesity. *Laboratory animals for scientific research.* 2018;2. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-05>
21. Ковалева М. А., Гушчин Я. А., Макарова М. Н. и др. Сравнительное исследование использования высококалорийных диет, обогащенных разным количеством липидов, для моделирования метаболического синдрома. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2019;(1):55–65. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-04>
- Kovaleva MA, Gushchin YaA, Makarova MN, et al. Comparative study of the use of high-calorie diets enriched by different number of lipids for modeling metabolic syndrome. *Laboratory Animals for Science.* 2019;(1):55–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-01-04>
22. Kwitek AE. Rat models of metabolic syndrome. *Methods Mol Biol.* 2019;2018:269–285. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9581-3_13
23. Sadowska J, Bruszkowska M. Comparing the effects of sucrose and high-fructose corn syrup on lipid metabolism and the risk of cardiovascular disease in male rats. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2017;16(2):231–240. <https://doi.org/10.17306/J.AFS.0482>
24. Чернышева М. Б., Цветков И. С., Диатроптов М. Е. Морфологические изменения внутренних органов и метаболические нарушения при экспериментальном алиментарном ожирении. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2016;1(17):44–51. <https://www.elibrary.ru/zfcatsd>
- Chernysheva MB, Tsvetkov IS, Diatroptov ME. Morphological changes in the internal organs and metabolic disorders during experimental alimentary obesity. *Clinical and experimental morphology.* 2016;1(17):44–51. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/zfcatsd>
25. Barrett P, Mercer JG, Morgan PJ. Preclinical models for obesity research. *Dis Model Mech.* 2016;9(11):1245–1255. <https://doi.org/10.1242/dmm.026443>
26. Balbo SL, Ribeiro RA, Mendes MC, et al. Vagotomy diminishes obesity in cafeteria rats by decreasing cholinergic potentiation of insulin release. *J Physiol Biochem.* 2016;72(4):625–633. <https://doi.org/10.1007/s13105-016-0501-9>
27. Чернышева М. Б., Макарова М. А., Цветков И. С. Морфологические изменения внутренних органов у крыс при длительном избыточном потреблении углеводов и жиров. *Морфологические ведомости.* 2014;22(3):74–78. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2014.0\(3\):74-78](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2014.0(3):74-78)

- Chernysheva MB, Makarova MA, Tsvetkov IS. Morphological changes of the internal organs of rats after long-term excessive consumption of carbohydrates and fats. *Morphological newsletter*. 2014;22(3):74–78. (In Russ.) [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2014.0\(3\):74–78](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2014.0(3):74-78)
28. Gentile D, Fornai M, Colucci R, et al. The flavonoid compound apigenin prevents colonic inflammation and motor dysfunctions associated with high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195502>
29. Letafati A, Najafi S, Mottahedi M, et al. MicroRNA let-7 and viral infections: focus on mechanisms of action. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27(1):14. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00317-9>
30. Antonioli L, Caputi V, Fornai M, et al. Interplay between colonic inflammation and tachykinergic pathways in the onset of colonic dysmotility in a mouse model of diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(2):331–343. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0166-2>
31. D'Antongiovanni V, Benvenuti L, Fornai M, et al. Glial A2B adenosine receptors modulate abnormal tachykinergic responses and prevent enteric inflammation associated with high fat diet-induced obesity. *Cells*. 2020 May 18;9(5):1245. <https://doi.org/10.3390/cells9051245>
32. Hamilton MK, Boudry G, Lemay DG, Raybould HE. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(10):G840–851. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00029.2015>
33. Teixeira LG, Leonel AJ, Aguilar EC, et al. The combination of high-fat diet-induced obesity and chronic ulcerative colitis reciprocally exacerbates adipose tissue and colon inflammation. *Lipids Health Dis*. 2011;10:204. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-204>
34. Mo X, Cheng R, Shen L, et al. High-fat diet induces sarcopenic obesity in natural aging rats through the gut-trimethylamine N-oxide-muscle axis. *J Adv Res*. 2025;70:405–422. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.05.015>
35. Gentile D, Fornai M, Colucci R, et al. The flavonoid compound apigenin prevents colonic inflammation and motor dysfunctions associated with high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195502>
36. Mushref MA, Srinivasan S. Effect of high fat-diet and obesity on gastrointestinal motility. *Ann Transl Med*. 2013;1(2):14. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2012.11.01>
37. KhiaosaArd R, Zebeli Q. Diet-induced inflammation: from gut to metabolic organs and the consequences for the health and longevity of ruminants. *Res Vet Sci*. 2018;120:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.08.005>
38. McMenamin CA, Clyburn C, Browning KN. High-fat diet during the perinatal period induces loss of myenteric nitrergic neurons and increases enteric glial density, prior to the development of obesity. *Neuroscience*. 2018;393:369–380. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.09.033>
39. Yavuz Y, Kumral ZN, Memi G, et al. Serum leptin, obestatin, and ghrelin levels and gastric emptying rates of liquid and solid meals in non-obese rats with roux-en-Y bypass surgery or prosthesis placement: implications for the role of vagal afferents. *Obes Surg*. 2017;27:1037–1046. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2420-9>
40. Antonioli L, Caputi V, Fornai M, et al. Interplay between colonic inflammation and tachykinergic pathways in the onset of colonic dysmotility in a mouse model of diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(2):331–343. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0166-2>
41. Lefèvre MA, Godefroid Z, Soret R, Pilon N. Enteric glial cell diversification is influenced by spatiotemporal factors and source of neural progenitors in mice. *Front Neurosci*. 2024;18:1392703. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1392703>
42. Хочанский Д. Н., Макарова О. В. Современные представления о структуре и функции энтеральной нервной системы. *Морфологические ведомости*. 2015;23(1):106–117. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2015.0\(1\):106-117](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2015.0(1):106-117)
- Khochanskij DN, Makarova OV. Current views on the structure and function of enteric nervous system. *Morphological newsletter*. 2015;23(1):106–117. (In Russ.) [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2015.0\(1\):106-117](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2015.0(1):106-117)
43. Abd El-Ghani SE, Hamed RMR, Eid RA, et al. Serum interleukin 1 β and sP-selectin as biomarkers of inflammation and thrombosis, could they be predictors of disease severity in COVID 19 Egyptian patients? (a cross-sectional study). *Thromb J*. 2022;20(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12959-022-00428-5>
44. Bhattarai Y, Fried D, Gulbransen B, et al. High-fat diet-induced obesity alters nitric oxide-mediated neuromuscular transmission and smooth muscle excitability in the mouse distal colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311:G210–G220. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00085.2016>
45. Anitha M, Reichardt F, Tabatabavakili S, et al. Intestinal dysbiosis contributes to the delayed gastrointestinal transit in high-fat diet fed mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2016;2:328–339. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.12.008>
46. Nezami BG, Mwangi SM, Lee JE, et al. MicroRNA 375 mediates palmitate-induced enteric neuronal damage and high-fat diet-induced delayed intestinal transit in mice. *Gastroenterology*. 2014;146(2):473–483.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.053>
47. Rivera LR, Leung C, Pustovit RV, et al. Damage to enteric neurons occurs in mice that develop fatty liver disease but not diabetes in response to a high-fat diet. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1188–1199. <https://doi.org/10.1111/nmo.12385>
48. Voss U, Sand E, Olde B, Ekblad E. Enteric neuropathy can be induced by high fat diet in vivo and palmitic acid exposure in vitro. *PLoS One*. 2013;8:e81413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081413>
49. Stenkamp-Strahm CM, Nyavor YE, Kappmeyer AJ, et al. Prolonged high fat diet ingestion, obesity, and type 2 diabetes symptoms correlate with phenotypic plasticity in myenteric neurons and nerve damage in the mouse duodenum. *Cell*

Tissue Res. 2015;361:411–426. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2132-9>

50. Kaya SD, Sinen O, Bülbül M. Gastric motor dysfunction coincides with the onset of obesity in rats fed with high-fat diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48(4):553–562. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13448>

51. Özdemir-Kumral ZN, Koyuncuoğlu T, Arabacı-Tamer S, et al. High-fat Diet Enhances Gastric Contractility, but Abolishes Nesfatin-1-induced Inhibition of Gastric Emptying. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(2):265–278. <https://doi.org/10.5056/jnm20206>

52. Nyavor Y, Estill R, Edwards H, et al. Intestinal nerve cell injury occurs prior to insulin resistance in female mice ingesting a high-fat diet. *Cell Tissue Res.* 2019;376(3):325–340. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03002-0>

53. Baroukh NN, Van Obberghen E. Function of microRNA-375 and microRNA-124a in pancreas and brain: Function of miR-375 and 124a in pancreas and brain. *FEBS Journal.* 276(22):6509–6521. <https://doi.org/10.1111/j.17424658.2009.07353.x>

Информация об авторах:

Менщикова Валерия Евгеньевна — аспирант 2 года обучения по специальности «педиатрия» кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, Новосибирск, Россия, vaidurova_valerya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1119-7258>;

Карцева Татьяна Валерьевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, Новосибирск, Россия, kartseva-t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7007-1996>;

Каравозова Анастасия Евгеньевна — ординатор 2 года обучения по специальности «педиатрия» кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, Новосибирск, Россия, nastya_vae100@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-4496-0435>;

Залавина Светлана Васильевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гистологии эмбриологии и цитологии им. проф. М. Я. Субботина Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, Новосибирск, Россия, zalavinasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>;

Рябиченко Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Минобрнауки России, Новосибирск, Россия, 2925871@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>;

Елисеева Дарья Владиславовна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского

государственного медицинского университета Минздрава России, Новосибирск, Россия, Dancingviolin@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-9822-9349>.

Вклад авторов:

Каравозова А. Е. — концептуализация, организация данных, написание черновика рукописи; Менщикова В. Е. — концептуализация, организация данных, написание черновика рукописи; Залавина С. В. — контроль, проверка текста, рецензирование и редактирование статьи; Карцева Т. В. — контроль, проверка текста, рецензирование и редактирование статьи; Елисеева Д. В. — проверка текста; Рябиченко Т. И. — проверка текста.

Authors information:

Valeria E. Menshchikova, 2-year Postgraduate in Pediatrics at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases of Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, vaidurova_valerya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1119-7258>;

Tatiana V. Kartseva, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases at Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, kartseva-t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7007-1996>;

Anastasiya E. Karavozova, 2-year Instructor in Pediatrics at the Department of Pediatric Diseases of Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, nastya_vae100@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-4496-0435>;

Svetlana V. Zalavina, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology named after Prof. M. Ya. Subbotin of Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, zalavinasv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3405-5993>;

Tatyana I. Ryabichenko, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Immunology, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia, 2925871@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>;

Daria V. Eliseeva, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases of Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, Dancingviolin@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-9822-9349>.

Contribution of the authors:

Karavozova A. E. — conceptualization, data curation, writing – original draft; Menshchikova V. E. — conceptualization, data curation, writing – original draft; Zalavina S. V. — supervision, validation, writing – review & editing; Kartseva T. V. — supervision, validation, writing – review & editing; Eliseeva D. V. — validation; Ryabichenko T. I. — validation.

Поступила в редакцию / Received: 13.02.2026

Принята к публикации / Accepted: 04.03.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616-053-073.75
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-92-107>

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

Выявление рецидивов глиальных опухолей головного мозга на основе количественного анализа однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-Технетрилом и перфузионной магнитно-резонансной томографии в режиме артериальной спиновой метки

В. Ю. Усов¹, И. С. Карабанов¹, С. М. Минин¹, А. А. Тулупов²,
Ли Юн-Пин³, Ж. Ж. Анашбаев¹, П. А. Семин¹, Шан Я-Мин³,
Н. А. Никитин¹, Е. С. Половников¹, М. Е. Амалин⁴,
Ю. Б. Лишманов⁵

Контактная информация:
Усов Владимир Юрьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина»
Минздрава России,
ул. Речуновская, д. 15, Новосибирск,
Россия, 630055.
E-mail: ussov1962@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт «Международный томографический центр» Сибирского
отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

³ Китайско-Российский научно-технический парк, Чанчунь, Китай

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная
клиническая больница», Новосибирск, Россия

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Национальный
исследовательский Томский политехнический университет», Томск,
Россия



Резюме

Цель исследования — сравнительно изучить показатели опухолевого кровотока у нейроонкологических пациентов при безрецидивном течении и рецидивах глиальных опухолей, с помощью ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом — онкотропным радиофармпрепаратом (РФП), а также МРТ в режиме артериальной спиновой метки (АСМ). **Материалы и методы.** В исследование ретроспективно были включены результаты лечения в 2023–2024 гг. 23 пациентов с глиальными опухолями головного мозга (15 — с глиомами 2–4 степени анаплазии и 8 — с глиобластомами), которым были выполнены как МРТ в режиме АСМ, так и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом. Наличие того и другого исследования было основным критерием включения. Больные с церебральными инсультами и травмами мозга в исследование не включались. Пациенты были разделены на группы: 1 — с безрецидивным течением (11 человек); 2 — у кого имел место рецидив/продолженный рост (12 человек), пятеро из них скончались в течение двух лет. Всем были выполнены МРТ головного мозга (3,0 Т) в режиме АСМ с расчетом кровотока в единицах мл/мин/100 см³,



и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом с расчетом кровотока в опухолях по методу Кривоногова-Минина-Лишманова, как: $RKpOn_{\text{ОФЭКТ}} = СВП_{^{99m}\text{Tc-Технетрил}} * (МО/ВесТелаПациента) * 100$, где $СВП_{^{99m}\text{Tc-Технетрил}}$ — стандартизованная величина поглощения РФП, МО — минутный объем, 100 — коэффициент перевода в «мл/мин/100 см³ ткани». **Результаты.** МРТ в режиме АСМ и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом по величинам опухолевого кровотока достоверно коррелируют. При наличии узловой структуры в области удаленной опухоли и кровотоке в ней > 23 мл/мин/100 см³ вероятен продолженный рост опухоли. **Заключение.** МРТ в режиме АСМ и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом должны более широко использоваться для раннего контроля пациентов после радикального удаления глиальных опухолей. Целесообразно их дальнейшее изучение, в том числе в межцентровых исследованиях.

Ключевые слова: МРТ, ОФЭКТ/КТ, артериальное спиновое мечение, ^{99m}Tc -Технетрил, парамагнитное контрастирование, фармакокинетика, нейроонкология, глиомы, церебральные метастазы

Для цитирования: Усов В.Ю., Карабанов И.С., Минин С.М. и др. Выявление рецидивов глиальных опухолей головного мозга на основе количественного анализа однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -Технетрилом и перфузионной магнитно-резонансной томографии в режиме артериальной спиновой метки. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):92–107. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-92-107>; <https://elibrary.ru/NLBIXH>

Detection of relapses of glial brain tumors using quantification of single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc Technetрил and of perfusion magnetic resonance imaging in arterial spin labelling mode

Wladimir Yu. Ussov¹, Ilya S. Karabanov¹, Stanislav M. Minin¹,
Andrey A. Tulupov², Li YongPing³, Zhanat Zh. Anashbaev¹,
Pavel A. Semin¹, Shan YaMing³, Nikita A. Nikitin¹,
Evgenii S. Polovnikov¹, Mikhail E. Amelin⁴, Yuri B. Lishmanov⁵

Corresponding author:

Wladimir Yu. Ussov,
Meshalkin National Medical Research
Center,
15 Rechkunovskaya str., Novosibirsk, Russia,
630055.
E-mail: ussov1962@yandex.ru

¹ Academician E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russia, Novosibirsk, Russia

² International Tomography Center Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

³ Changchun Sino-Russian Science and Technology Park, Changchun, China

⁴ State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region

“State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Novosibirsk, Russia

⁵ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

Abstract

The aim of the study was to quantify and compare the parameters of cerebral tumor blood flow in neuro-oncological neurosurgical patients with relapse-free course and recurrence of glial low-grade tumors using SPECT-CT with ^{99m}Tc -Technetрил as a tumorotropic radiopharmaceutical, and MRI in the arterial spin labelling (ASL) mode. **Materials and methods.** The study included 23 patients treated 2019-2020 with glial brain tumors (15 with grade 2–4 anaplasia gliomas and 8 with glioblastomas). Of these, 16 with glial brain tumors (13 — gliomas and 3 — glioblastomas) after radical tumor removal followed by external gamma therapy, and 7 with inoperable formations were examined after chemoradiotherapy, without surgical removal. The patients were divided into groups 1 — with a relapse-free course, 11 people; of those who had a relapse/continued growth,

12 patients (group 2), five of them died during a two-year follow-up. All underwent MRI of the brain (MRI 3.0 T) in ASL mode with calculation of cerebral blood flow in absolute units — as ml/min/100 cm³, as well as SPECT-CT with ^{99m}Tc-Techne-tril on a gamma camera with the ability to determine standardized uptake values (SUV), with calculation of blood flow in tumor formations ($PKpOn_{OФЭКТ}$), using the method KML (Krivonogov-Minin-Lishmanov), as $PKpOn_{OФЭКТ} = CBП_{99mTc-Технетрил} * (MO/Body Weight) * 100$, where $CBП_{99mTc-Технетрил}$ is the standardized value of rfp uptake, MO is the minute volume, 100 is the conversion coefficient for representing the result in the usual units “ml/min/100 cm³ of tissue”. **Results.** ASL MRI and SPECT-CT with ^{99m}Tc-Techne-tril methods significantly correlate with each other and are interchangeable in terms of the obtained values of blood flow of malignant tumors, both maximum and average in the studied regions. If there is a visual nodular structure in the area of the removed brain tumor, and blood flow anywhere within it is more than 23 ml/min/ 100 cm³, the presence of continued growth or recurrence of a low-grade glial neoplasm is likely. **Conclusion.** As follows from the presented visual-semiotic and computational data of ASL MRI and SPECT CT with ^{99m}Tc-Techne-tril, these methods should reasonably be used as widely as possible for early monitoring of the postoperative condition in patients after radical removal of glial low-grade brain tumors. It is advisable to further their comparative and joint study, including in inter-center studies.

Keywords: MRI, SPECT/CT, arterial spin labelling, ^{99m}Tc-Techne-tril, paramagnetic contrast enhancement, pharmacokinetics, neuro-oncology, gliomas, meningiomas, brain metastases

For citation: Ussov WYu, Karabanov IS, Minin SM, et al. Detection of relapses of glial brain tumors using quantification of single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc Techne-tril and of perfusion magnetic resonance imaging in arterial spin labelling mode. *Translational Medicine*. 2026;13(1):92–107. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-92-107>; <https://elibrary.ru/NLBIXH>

Введение

Ранняя диагностика и детальная патофизиологическая оценка рецидивов низкодифференцированных глиальных опухолей головного мозга сегодня является одной из важнейших задач нейрохирургии, нейроонкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии [1, 2], поскольку благодаря прогрессу лучевых технологий наружной стереотаксической аблационной радиотерапии в нейроонкологии при своевременной диагностике и топической оценке резидуальной или рецидивной опухолевой ткани оказывается возможным радикально и полностью некротизировать ее за счет высокодозного облучения всего выявленного объема опухоли [3, 4].

Поэтому как можно более точная диагностика состояния области нейрохирургического вмешательства и выявление рецидивов глиальных опухолей имеет первостепенное значение для послеоперационного ведения и прогноза у таких пациентов. Как правило, она осуществляется на основе томографической визуализации наиболее важных патофизиологических показателей состояния опухоли, тогда как чисто анатомические методы — рентгеновская компьютерная томография — менее эффективны [5, 6]. Это в первую очередь — нарушение гистогематического, то есть в случае головного мозга — гематоэнцефалического, барьера в опухолях головного мозга [6, 7], усиленное поглощение глюкозы злокачественными глиомами

[7, 8] и усиленное кровоснабжение опухолей, даже по сравнению с высоким кровотоком тканей здорового мозга [5].

Соответственно этим патофизиологическим подходам, визуализация опухолей головного мозга наиболее эффективно и на ранних стадиях осуществляется методом контраст-усиленной МРТ, поскольку гидрофильные парамагнетики — достоверные маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера [9, 10], либо позитронной эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) [8, 11], методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с маркерами опухолевого кровотока — такими радиофармпрепаратами, как ^{99m}Tc-метоксиизобутилизонитрил (^{99m}Tc-Технетрил) или ^{99m}Tc-Тетрофосмин [11, 12]. Преимуществом ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом является то, что этот радиофармпрепарат — маркер именно опухолевого кровотока, в отличие от других онкотропных соединений ^{99m}Tc, кинетика которых носит многофакторный и неоднозначный характер [13, 14]. Накопление ^{99m}Tc-Технетрила в здоровой ткани мозга практически отсутствует [5]. Поэтому его использование для диагностики опухолевых процессов особенно диагностически чувствительно [12, 15].

В последнее время кровотоков мозга — и опухолевых, и нормальных анатомических структур — чрезвычайно точно оценивается вновь предложенным

методом МРТ в режиме артериальной спиновой метки (АСМ, в английской нотации — ASL, arterial spin labelling), когда за счет преднамагничивания притекающей артериальной крови и режимов быстрого сканирования мозга с учетом этого преднамагничивания удается визуализировать и количественно охарактеризовать артериальный мозговой кровоток [1, 16]. АСМ позволила достоверно лучше визуально диагностировать как первичные случаи глиом, так и рецидивные, и проспективно контролировать лечение [16–18]. Тем не менее, прямая задача установки количественных границ между случаями безрецидивного течения, с одной стороны, и продолженного роста или рецидивирования — с другой, пока не решена. Далее, количественная оценка опухолевого кровотока глиом при рецидивах до сих пор осуществляется далеко не в каждом исследовании не у каждого пациента, в особенности это касается ОФЭКТ и совмещенной ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом. В последнее время, благодаря использованию для ОФЭКТ/КТ новых гамма-эмиссионных томографов с возможностями количественной оценки локального накопления радиофармпрепарата в абсолютных единицах (т. е. как КБк/см³), удалось разработать методы расчета опухолевого кровотока в абсолютных единицах — в мл/мин/100 см³ [5].

Поэтому в данном исследовании мы как раз и поставили **целью** количественно изучить и сравнить показатели церебрального опухолевого кровотока при безрецидивном течении и рецидивах глиальных низкодифференцированных опухолей с помощью методов ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом и МРТ в режиме АСМ. Это могло бы позволить уже в ближайшей перспективе достоверно улучшить послеоперационный томографический контроль пациентов, оперируемых по поводу низкодифференцированных глиом, а стало быть — тактику и прогноз.

Материалы и методы

Пациенты. В исследование были включены данные 23 пациентов с глиальными опухолями головного мозга (15 человек с глиомами 2–4 степени анаплазии и 8 — с глиобластомами), которым были выполнены как МРТ в режиме артериальной спиновой метки, так и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Технетрилом — наличие того и другого исследования и было основным критерием включения. Технических погрешностей проведения исследований или экстравазации радиофармпрепарата при введении его при ОФЭКТ/КТ — не было. Однако пациенты с ранее перенесенными церебральными инсультами и травматическими повреждениями ЦНС в исследование не включались. Поскольку исследование включало только обработку данных с расчетом опухолевого кровотока и не требовало повторного

исследования и какого-то воздействия на пациента, этический комитет констатировал, что информированное согласие не требуется. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России (протокол от 05.09.2025) как полностью соответствующее требованиям Хельсинкского протокола и другим нормативным актам. Из включенных в исследование — 16 больных с глиальными опухолями головного мозга (13 — с глиомами и 3 — с глиобластомами) были обследованы после радикального удаления опухоли с последующей наружной гамма-терапией и адьювантной химиотерапией, а 7 пациентов с неоперабельными новообразованиями обследовались после комплексного химиолучевого лечения, без хирургического удаления — в силу анатомо-топографической невозможности такового. При этом лучевую терапию проводили в режиме стандартного фракционирования, ротационным способом и статическим методом. Разовая очаговая доза составляла 2,0 Гр, 5 раз в неделю до достижения суммарной очаговой дозы 56–60 Гр, размер полей при этом был не менее 10x10 см. При этом вся зона интереса — контуры опухоли — была охвачена 95 % изодозой. Как компонент комплексной химиолучевой терапии эти пациенты (7 человек) получали препарат Темодал в разовой дозе 75 мг/кв. м (120–140 мг) за час до проведения дистанционной гамма-терапии в течение до 40 дней (в суммарной дозе 5000–5900 мг). Далее в постлучевом периоде 6 больных получили 6 курсов химиотерапии Темодалом по схеме 200 мг/м² (280–400 мг) по 5 дней через каждые 23 дня, суммарная доза за курс 1400–2000 мг. Во всех случаях после проведенного исследования был определен срок последующей выживаемости пациентов, по данным первичного звена здравоохранения и учреждений регистрации гражданского состояния. Соответственно пациенты были разделены на группы: с последующим безрецидивным течением, 11 человек (группа 1), и тех, у кого имел место рецидив/продолженный рост опухоли, потребовавший повторных эпизодов лучевой терапии, 12 человек (группа 2), пятеро из них скончались в течение двухлетнего наблюдения.

ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc -Технетрилом выполнялась у 18 пациентов на одно- и двухдетекторных гамма-камерах (ОФЭКТ системе Gemini 700 (Technicare), с последующим цифровым совмещением с данными КТ, 15 случаев; и ОФЭКТ/КТ системе NM/CT 870 DR (GE Healthcare) — 3 случая), спустя 12–15 мин. после введения 540–720 МБк радиофармпрепарата (из стандартного набора для меченя «Технетрил» (НПФ «Диамед», Россия)), как 32–64 планарных проекции на 360 град. оборота детектора с набором более 50000 имп. в матрицу 64x64 на проекцию, с реконструкцией аксиальных,

фронтальных и — в ходе обработки данных — произвольно-расположенных срезов и с определением также стандартизованных величин поглощения для исследуемых анатомических и патологических образований (СВП). Данные КТ при этом использовались для улучшения реконструкции ОФЭКТ, а самостоятельно не анализировались.

Расчет опухолевого кровотока опухолей мозга проводился по методу КМЛ (Кривоногов Н.Г.— Минин С.М.—Лишманов Ю.Б. [4, 5]) как

$$PKpOn_{\text{ОФЭКТ}} = CBП_{\text{99mTc-Технетрил}} * (MO / \text{ВесТелаПациента}) * 100, \quad (1)$$

где 100 — коэффициент перевода для представления результата в привычных единицах «мл/мин/100 см³ ткани».

Рассчитывался средний по перфузируемому объему опухоли кровотоков, а также максимальный очаговый кровотоков в опухоли. Определялся объем перфузируемой ткани опухоли, в см³, как сумма объемов вокселей опухоли, поглощающих ^{99m}Tc-Технетрил при ОФЭКТ.

Количественное определение мозгового опухолевого кровотока с помощью магнитно-резонансного протокола артериальной спиновой метки на магнитно-резонансном томографе с напряженностью поля 3,0 T SIGNA Premier включало рутинные МР-последовательности с добавлением контрастных методик T1-взвешенных изображений и бесконтрастной 3D артериальной спиновой метки, по стандартизированной методике [1, 17, 18]. Во всех случаях исследование в режиме АСМ выполнялось до динамического МРТ исследования с парамагнитным контрастным усилением, до введения контраста-парамагнетика. При этом во всех случаях величина параметра PLD составляла 2000 мс, толщина срезов 4 мм, с реконструкцией не менее 35 срезов на область головного мозга, при их строго аксиальном расположении, так, что головной мозг охватывался полностью. Последующая обработка и количественный расчет абсолютных величин опухолевого кровотока осуществлялись на выделенной рабочей станции МР-томографа.

Поскольку во всех случаях исследование с парамагнитным контрастным усилением носило динамический характер после болюсного введения парамагнетика, по данным динамики накопления препарата в опухолевой ткани и клиренса его из крови (т. е. из области задней части сагиттального синуса — наиболее кровенаполненного участка на аксиальных томосрезах МРТ головы), рассчитывался показатель коэффициента диффузии парамагнетика

из крови в опухоль (удельной скорости, или тканевого клиренса, как мл/мин/100 г ткани), как ранее нами было описано в общем случае, для любых опухолей, обследуемых методом МРТ с динамическим парамагнитным контрастированием [21]. Кратко, расчет производился по следующему принципу, первоначально сформулированному в классической статье Б. Я. Наркевича и соавторов (1992) [22] и лишь реализованному нами в частной ситуации [21] как

$$K_{\text{Кровь-Опухоль}} = \frac{C_{\text{Опухоль}}(T)}{\int_0^T C_{\text{Кровь}}(t) dt}, \quad (2)$$

где $C_{\text{Кровь}}(t)$ — содержание парамагнетика в крови в момент времени (t) после болюсного внутривенного введения, $C_{\text{Опухоль}}(t)$ — содержание парамагнетика в ткани опухоли в момент времени (t), $K_{\text{Кровь-Опухоль}}$ — линейный коэффициент диффузии парамагнетика из крови в опухоль по градиенту концентрации, предполагается, что активный направленный транспорт отсутствует.

Концентрация препарата в опухоли здесь — в формуле 2 — является величиной, усредненной для локального объема опухолевой ткани, то есть без выделения компонентов межочечного вещества опухоли и внутриклеточного пула парамагнетика. Величины концентраций в крови и в опухоли для контрастного препарата — парамагнетика, могут быть оценены по интенсивности соответствующих локальных сигналов T1-ВИ МРТ. Для корректности модели существенно лишь, чтобы и для опухоли, и для пула крови соотношение между концентрацией парамагнетика и интенсивностью T1-ВИ было бы одинаковым и линейным или квазилинейным. Тогда, учитывая, что формула (2) расчета скорости поглощения контраста опухолью представляет собой отношение, интенсивности T1-ВИ можно полноценно и вычислительно строго использовать вместо абсолютных величин концентраций препаратов.

Статистическая обработка результатов исследования кривых «интенсивность — время», данных локального накопления парамагнетика или ^{99m}Tc-Технетрила у пациентов, а также и групповых численных результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ обработки и визуализации данных Origin 6.1 (Origin Labs, Техас, США).

Результаты

Наряду с данными количественных расчетов опухолевого кровотока, которые были получены по представленным методикам и статистически характеризовали обследованные группы, значительный интерес представляет собственно визуальная

семиотика опухолевых поражений головного мозга, в том числе в режиме АСМ.

Приводим здесь типичный пример радикально прооперированной низкодифференцированной глиальной опухоли, без признаков последующего рецидива или продолженного роста. Исходное исследование (рис. 1) является ярким примером интенсивного накопления в объеме опухоли контраста-парамагнетика (рис. 1, А, Б), а также достоверного узлового опухолевого накопления ^{99m}Tc -Технетрила (рис. 1, В), с участками опухолевого кровотока до 35–42 мл/мин/100 г ткани, которые типичны именно для злокачественных низкодифференцированных процессов.

Послеоперационная картина у того же пациента (рис. 2) характеризуется полным отсутствием на месте опухоли каких-либо узлов усиленного накопления контраста-парамагнетика при МРТ с парамагнитным контрастным усилением (рис. 2, А), а также патологического включения ^{99m}Tc -Технетрила при ОФЭКТ (рис. 2, Б) и отсутствием участков усиленного кровотока по очаговому типу при МРТ в режиме АСМ (рис. 2, В).

Семиотика визуализации случаев продолженного роста/рецидивирования глиом (типичный представлен на рис. 3) радикально отличалась от случаев безрецидивного неосложненного течения и характеризовалась неизменным наличием интенсивно перфузируемых очагов повышенного кровотока как в режиме АСМ (рис. 3, В), так и по данным локальной аккумуляции ^{99m}Tc -Технетрила (рис. 3, Б).

Таким образом, уже визуальный анализ картины сочетанного ОФЭКТ-КТ и МРТ-АСМ томографического исследования, даже до проведения расчетов величин кровотока и показателей повреждения гистогематического барьера в опухоли, позволяет выделить случаи узлового рецидивирования злокачественных новообразований глиального ряда.

Количественные показатели, рассчитанные и представленные по группам безрецидивного неосложненного (группа 1 — см. раздел «Материалы и методы») и рецидивного (группа 2) течения, объективизируют и закрепляют это визуальное различие, причем оба метода — и МРТ-АСМ, и ОФЭКТ-КТ —

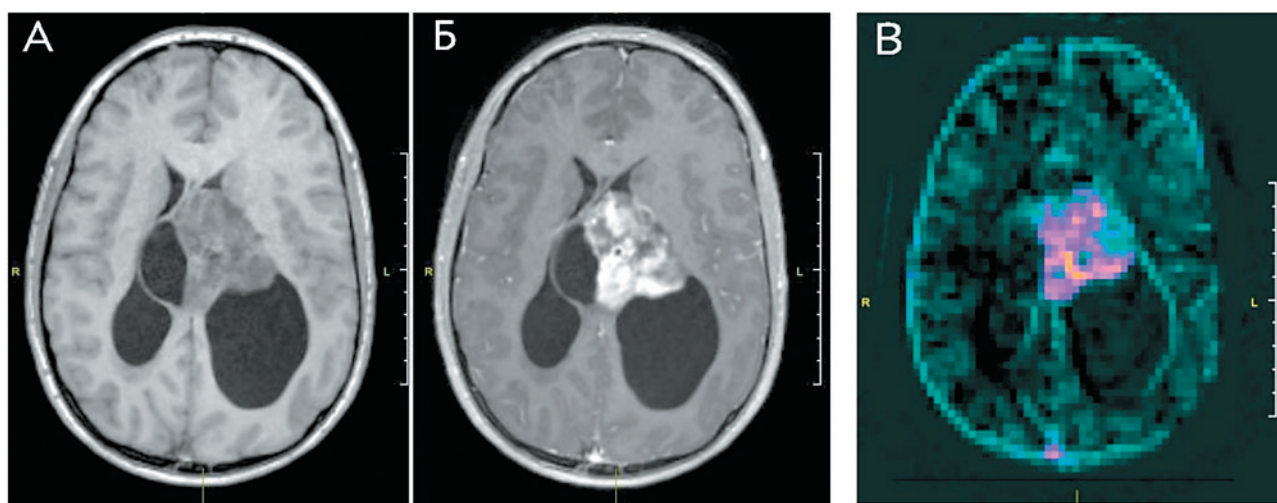


Рис. 1. Предоперационная мультимодальная визуализация опухолевого поражения — низкодифференцированной глиомы левого бокового желудочка

Примечания: А — картина Т1-взвешенного изображения МРТ головного мозга исходно до парамагнитного контрастного усиления. Б — после контрастирования 1М раствором гадобутрола. В — картина накопления в толще опухоли ^{99m}Tc -Технетрила при ОФЭКТ головного мозга с этим радиофармпрепаратом. Исследования при поступлении пациента, до начала лечения. Обращает на себя внимание высокая интенсивность контрастного усиления опухолевого новообразования (Б) и столь же высокая степень накопления ^{99m}Tc -Технетрила при ОФЭКТ в опухоли левого бокового желудочка (В).

Fig. 1. Initial preoperation multimodal imaging of a tumor in the left lateral ventricle.

Notes: In particular — the picture of T1-weighted MRI image of the brain initially before paramagnetic contrast enhancement (A) and after contrast with 1M gadobutrol solution (B). B — is a picture of accumulation of ^{99m}Tc -Technetrit in the tumor thickness during brain SPECT with this radiopharmaceutical. Studies at the patient's admission, before the start of neoadjuvant chemotherapy. Attention is drawn to the high intensity of contrast enhancement of the tumor (B), and the equally high degree of accumulation of ^{99m}Tc -Technetrit during SPECT in the tumor of the left lateral ventricle (B).

высокодостоверно различают эти две группы, так, что значения показателей в них практически не пересекаются (см. табл.).

При индивидуальном анализе значений показателей максимального кровотока — при его расчете как методом ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом, так и МРТ-АСМ, по группам 1 и 2 (см. рис. 4, А и Б), оказывается, что при наличии в области опухолевого процесса после удаления участков с кровотоком более 23–25 мл/мин/100 см³ — пациент неизбежно относится ко второй, «рецидивной» группе.

Методически при этом неизбежно возникает вопрос о взаимозаменяемости, если так можно выразиться, методов МРТ-АСМ и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом. При корреляционном индивидуальном анализе данных, полученных у пациентов, у которых

были выполнены оба томографических метода исследования (и МРТ-АСМ, и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом), количественное корреляционное соотношение носит линейный характер, коэффициент корреляции значений кровотока того и другого методов был исключительно высок, составляя более 0,85 (рис. 5), что как раз достоверно подтверждает их методическую взаимозаменяемость.

Обобщая, методы перфузионной ОФЭКТ/КТ головного мозга с ^{99m}Tc-Технетрилом, и МРТ в режиме артериальной спиновой метки однозначно ценны в выявлении очагов значительного усиления локального мозгового кровотока — рецидивов глиальных опухолей ЦНС, что критически важно для определения дальнейшей тактики у таких пациентов.

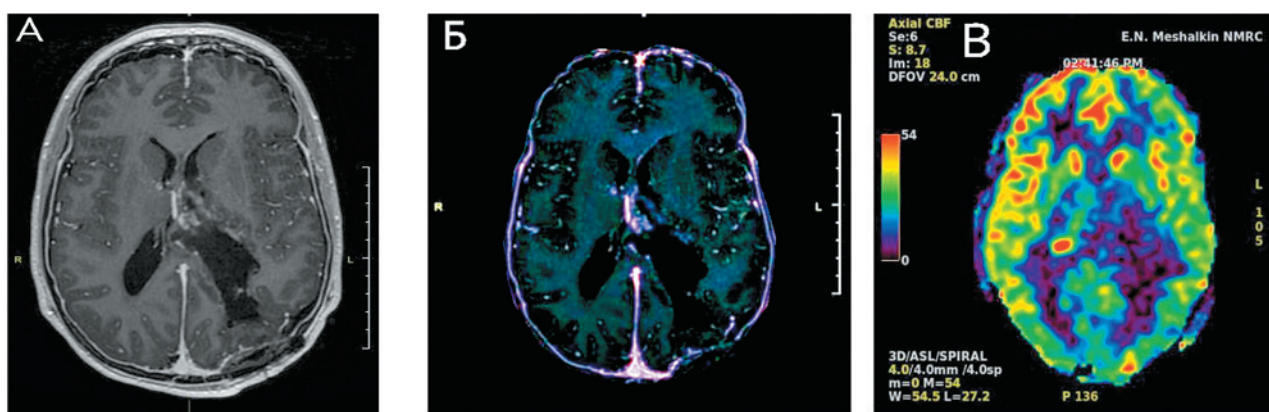


Рис. 2. Данные того же пациента, что и на рисунке 1. Исследования после нейрохирургического вмешательства — радикального удаления объемного новообразования левого бокового желудочка

Примечание: А — картина МР-томографического исследования в Т1-взвешенном режиме, аксиальный срез на уровне боковых желудочков, с парамагнитным контрастным усилением (гадобутрол, 1 М раствор, 1 мл на 10 кг веса тела пациента). Узловое накопление контраста в области удаленной глиомы отсутствует, минимальное накопление парамагнетика в области прозрачной перегородки, линейное, среднеинтенсивное, расценивается как неопухолевое. Б — ОФЭКТ изображение с ^{99m}Tc-Технетрилом, аксиальный срез на уровне боковых желудочков, как и на рис. 2, А, совмещенный с МРТ в Т1-ВИ на том же уровне. При сравнении с рис. 1, В, очевидна верификация полного удаления опухолевой ткани. В — картина распределения кровотока головного мозга по данным МРТ в режиме артериальной спиновой метки на аксиальном срезе, соответствующем по расположению аксиальным срезам МРТ с контрастным усилением (рис. 2, А). Кровоток в месте ранее выявленной опухоли левого бокового желудочка в данный момент близок к фоновому, т. е. как в области непораженного белого вещества, и не имеет ни одного участка узлового повышения кровотока.

Fig. 2. The same patient as in figure 1 is examined after neurosurgical intervention — radical removal of low differentiated neoplasm of the left lateral ventricle

Notes: А is a picture of MR tomography in T1-weighted mode, axial section at the level of the lateral ventricles, with paramagnetic contrast enhancement (gadobutrol, 1 M solution at the rate of 1 ml per 10 kg of patient's body weight). There is no nodular accumulation of contrast in the area of the removed glioma, minimal paramagnetic accumulation in the area of the transparent septum, linear, medium-intensity. It is regarded as non-cancerous. Б is a combined SPECT-MRI image with ^{99m}Tc-Technetril, an axial section at the level of the lateral ventricles, as in fig. 2, А. When compared with fig. 1, В verification of complete removal of tumor tissue is obvious. В is a picture of the distribution of cerebral blood flow according to MRI data in the arterial spin tag mode on an axial section corresponding in location to the axial sections of an MRI with contrast enhancement (fig. 2, А).

Таблица. Показатели опухолевого кровотока и сосудистой проницаемости при рецидивных глиомах и при безрецидивном течении после хирургического удаления и/или стереоблационной наружной гамма-терапии. Результаты представлены как $M \pm m$, достоверность различия p — для межгруппового сравнения группы 1 и группы 2

Table. Indexes of tumor blood flow and vascular permeability in recurrent and relapse-free groups after surgical removal and/or stereoblastic external gamma therapy. The results are presented as $M \pm m$, the significance of the difference p is for the intergroup comparison of group 1 and group 2

Показатель / Index		Группа 1 Пациенты без признаков рецидива или продолженного роста глиомы (n = 11) / Group 1 Patients with no signs of recurrence or continued growth of glioma	Группа 2 Пациенты с рецидивами глиальных опухолей 2–4 ст. анаплазии (n = 12) / Group 2 Patients with recurrent glial tumors, of Grade 2–4	p — достоверность различия групп 1 и 2 (по критерию Манна-Уитни) / p — reliability of the difference between groups 1 and 2 (according to the Mann-Whitney criterion)
<i>PKpOn</i> , по данным поглощения ^{99m}Tc -Технетрила, мл/мин/100 cm^3 / as from the uptake of ^{99m}Tc -Technetрил,	Максимальное значение / Maximum value	10,48 \pm 1,33	36,78 \pm 4,13	0,005
	Среднее по объему патологического узла / The average over the volume of the pathological node	10,08 \pm 2,9	32,98 \pm 3,96	0,001
<i>PKpOn</i> , по данным МРТ в режиме АСМ, мл/мин/100 cm^3 / as from the data of the MRI in ASL mode	Максимальное значение / Maximum value	12,80 \pm 1,56	41,25 \pm 17,18	0,002
	Среднее по объему патологического узла / The average over the volume of the pathological node	8,5 \pm 1,53	34,37 \pm 5,43	0,001
$K_{\text{кровь-опухоль}}$ — показатель проницаемости ГЭБ, по данным МРТ с ПМКУ, мл/мин/100 cm^3 / BBB permeability index, as from CE-MRI data	Максимальное значение / Maximum value	1,77 \pm 0,44	11,32 \pm 1,32	0,002
	Среднее по объему патологического узла / The average over the volume of the pathological node	1,34 \pm 0,37	9,63 \pm 1,06	
$\frac{K_{\text{кровь-опухоль}}}{pKpOn}$, по данным МРТ в режиме АСМ / as from MRI in ASL mode	Максимальное значение / Maximum value	0,168 \pm 0,014	0,274 \pm 0,095	0,001
	Среднее по объему патологического узла / The average over the volume of the pathological node	0,158 \pm 0,02	0,257 \pm 0,028	0,005
Объем очагового поглощения ^{99m}Tc -Технетрила, cm^3 / Volume of focal uptake of ^{99m}Tc -Technetрил, cm^3		3,26 \pm 0,67	15,75 \pm 3,90	0,002

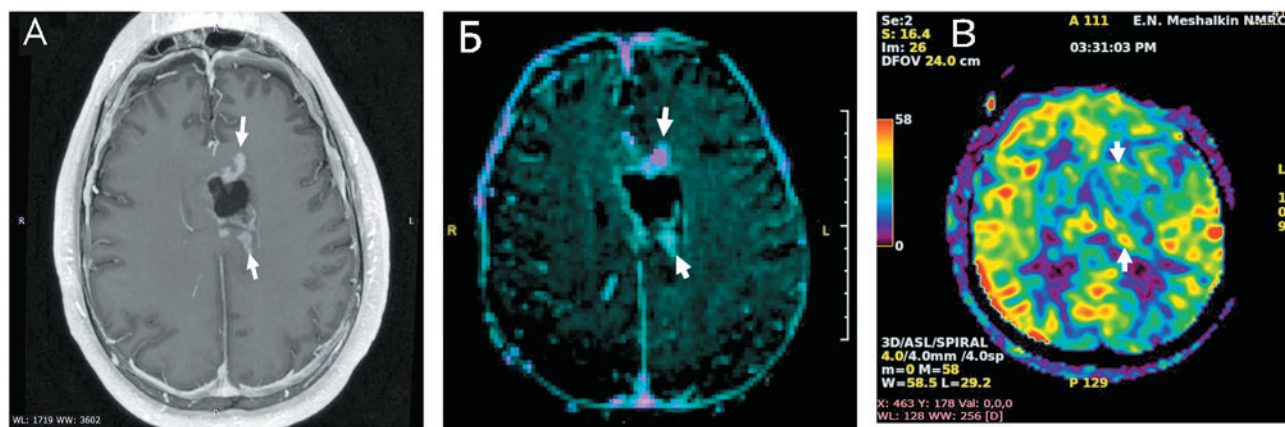


Рис. 3. Картина комплексного лучевого исследования головного мозга пациента П., ранее, за 8 мес. до настоящего исследования, радикально оперированного и затем прошедшего комплексное химиолучевое лечение по поводу низкодифференцированной глиомы левого полушария

Примечания: Непосредственно перед настоящим исследованием у данного пациента отмечалось два развернутых судорожных приступа, в связи с чем исследование, включавшее МР-томографию с парамагнитным контрастным усилением, МРТ в режиме артериальной спиновой метки, ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc -Технетрилом, как раз и было проведено. Представлены аксиальные томосрезы головного мозга на уровне послеоперационной полости — выше боковых желудочков — для МРТ с парамагнитным контрастным усилением (А), ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом (Б) и МРТ в режиме артериальной спиновой метки (В). В окружении и по краям послеоперационной полости хорошо можно видеть патологическое очаговое накопление контраста-парамагнетика (А) зоны патологического накопления ^{99m}Tc -Технетрила (Б) и соответствующие им по анатомическому расположению очаги патологически усиленного кровотока при исследовании в режиме АСМ.

Fig. 3. The picture of a comprehensive radiological examination of the brain of patient P., who had undergone radical surgery 8 months before the present study, and then underwent comprehensive chemoradiotherapy for low-grade glioma of the left hemisphere

Notes: Immediately before the present study, this patient had two extensive seizures, and therefore the study, which included MRI with paramagnetic contrast enhancement, MRI in arterial spin tag mode, and SPECT of the brain with ^{99m}Tc -Technetritol, was carried out. Axial tomosections of the brain at the level of the postoperative cavity — above the lateral ventricles — are presented for MRI with paramagnetic contrast enhancement (A), SPECT CT with ^{99m}Tc -Technetritol (B) and MRI in the arterial spin labeling mode (B). Pathological focal accumulation of contrast can be clearly seen in the environment and along the edges of the postoperative cavity — paramagnetics (A) of the zone of pathological accumulation of ^{99m}Tc -Technetritol (B), and the corresponding anatomical foci of pathologically enhanced blood flow at the ASL study.

Обсуждение

Выявление случаев рецидива и продолженного роста глиальных опухолевых низкодифференцированных новообразований после их радикального нейрохирургического удаления сегодня является общепринятой и активно решаемой задачей лучевой диагностики, нейрохирургии и неврологии [1, 17, 18], в первую очередь потому, что постоянное совершенствование технологий лучевой терапии у пациентов с рецидивными опухолями позволяет в большинстве случаев достичь лучевого абляционного эффекта даже при рецидиве, но, конечно же, лишь при условии полного охвата зоной облучения всей выявленной пролиферирующей ткани опухоли [18]. Не менее важной задачей является оценка физиологического состояния опухоли — в первую очередь, ее базовых

параметров: кровотока и потребления основных метаболитов [15]. При этом крайне важно, что для опухолевых новообразований потребление глюкозы и аминокислот — с одной стороны, и кровотока — с другой, тесно взаимосвязаны [8], так что увеличенный кровоток практически всегда соответствует гиперпотреблению метаболитов [8, 15]. По многократно подтвержденным данным, потребление глюкозы доброкачественными глиально-рубцовыми процессами высокодостоверно отличается от таковых при рецидивном росте опухоли [6].

Особенности метаболизма опухолей мозга могут быть визуализированы и количественно охарактеризованы с помощью ПЭТ с широким спектром позитрон-излучающих аминокислот и нуклеотидов [6, 8]. Однако методы исследования кровотока

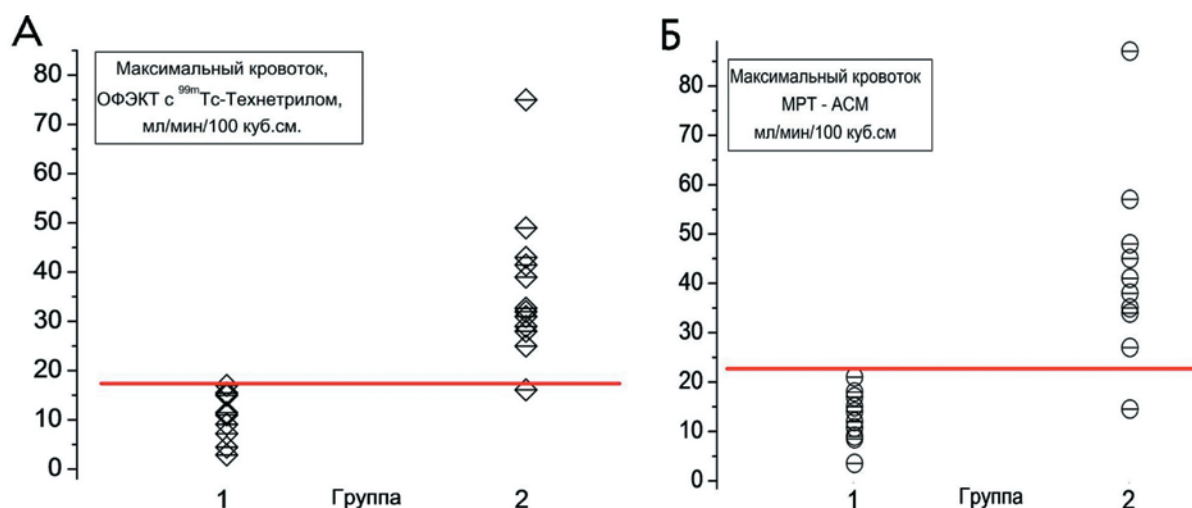


Рис. 4. Индивидуальное распределение значений показателя максимального кровотока в обследуемой области удаленной опухоли, по группам 1 и 2, при расчете по методу ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом (А), и с использованием МРТ с артериальной спиновой меткой (Б). Можно видеть, что величина максимального по патологической области РКрОп >25 мл/мин/100 см³ разделяет пациентов с благоприятным безрецидивным (группа 1) и рецидивным (группа 2) характером течения при использовании обоих этих методов

Fig. 4. The individual distribution of the values of the maximum blood flow index in the examined area, by groups 1 and 2, when calculated using the SPECT method with ^{99m}Tc-Techne-tril (A) and using MRI with arterial spin labeling (B). It can be seen that the value of the maximum in the pathological area of tumor blood flow >25 ml/min/100 cm³ divides patients with a favorable relapse-free (group 1) and recurrent (group 2) course in cases of both these methods

новообразований головного мозга средствами МР-томографии и ОФЭКТ/КТ с гамма-радионуклидами — маркерами опухолевого кровотока, не требующими для получения медицинских циклотронов, также заслуживают более широкого рутинного использования [11, 12]. Но их практическое применение сегодня пока не соответствует потенциальным методическим возможностям. Наше исследование как раз и было направлено на возможную компенсацию этого недостатка, для случая МРТ с артериальной спиновой меткой и ОФЭКТ-КТ головного мозга с маркером опухолевого кровотока — ^{99m}Tc-Технетрилом.

Оказалось, что оба этих, методически хотя и совершенно различных, исследования дают возможность высокодостоверно разграничивать группы больных с рецидивными новообразованиями и с безрецидивным постоперационным или постлучевым течением. Более того, результаты у конкретных пациентов при обследовании МРТ-АСМ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом достоверно коррелируют, иначе говоря, эти методы практически взаимозаменяемы (рис. 5).

При этом картина семиотики частных случаев при применении того и другого метода (см. рис. 1–3) абсолютно различна, что прямо следует из их полностью различной физической сущности и принципов.

В этом смысле за ОФЭКТ в рамках цели настоящего исследования есть некоторое преимущество, поскольку фактически исследование с ^{99m}Tc-Технетрилом визуализирует сам факт опухолевого накопления радиофармпрепарата в головном мозге и таким образом при наличии аккумуляции в веществе мозга выявляет случай рецидива. Опухолевый кровоток при этом сразу оказывается высок (см. табл.), поскольку обусловлен биологическими свойствами опухоли, абсолютно отличными от нормального белого вещества мозга, и никакой «переходной зоны значений» между нормой и опухолью нет.

Как видно из таблицы, наибольшая разница между группами была по такому показателю, как максимальный кровоток в исследуемой области. Это вполне понятно патофизиологически, поскольку максимальный кровоток отражает наиболее агрессивную быстрорастущую часть опухолевого узла, вне зависимости от общего объема новообразования, который скорее определяется еще и временными факторами — периодом наблюдения после операции, доступностью метаболитов для роста [8].

С клинической точки зрения нельзя не отметить, что оба эти исследования в отношении пациента не только безвредные, но и предельно щадящие:

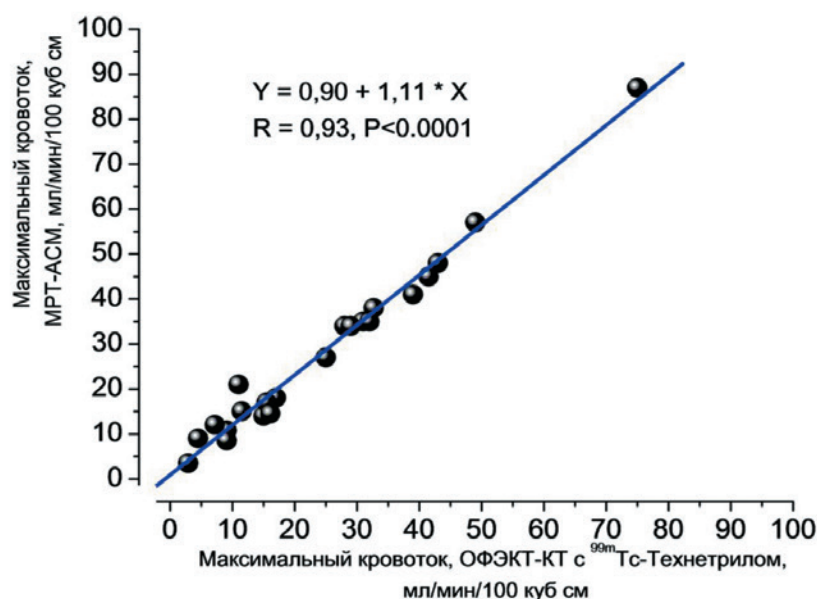


Рис. 5. Корреляционное соотношение величин опухолевого кровотока при рецидивных глиальных низкодифференцированных опухолях, по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом и при расчете по методу артериальной спиновой метки при МРТ

Fig. 5. Correlation between the values of tumor blood flow in recurrent glial low-grade tumors, according to SPECT with ^{99m}Tc-Technetium and calculated using the arterial spin labelling method in MRI

полностью неинвазивная МРТ-АСМ и ОФЭКТ, ограничивающаяся только введением фармакологически неощутимого радиофармпрепарата ^{99m}Tc-Технетрила. Это позволяет проводить исследования у практически любых пациентов в любом клиническом состоянии.

Сразу отметим здесь очевидные, прежде всего нам самим, недостатки нашего исследования. В первую очередь это необходимость набора в ближайшее время статистически более мощных контингентов обследуемых — по численности. Также необходимо расширение разнообразия клинических диагнозов, при которых применимы представленные здесь технологии. Далее, целесообразна полная детальная стандартизация протоколов проведения как МРТ-АСМ, так и ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом. Наконец, необходимо и требуется отдельное исследование возможностей использования результатов этих методов непосредственно для планирования наружной стереотаксической лучевой терапии, учитывая, что срезы ОФЭКТ заметно толще величины 1 мм — обычной величины толщины среза, используемой в топометрических расчетах полей облучения.

Заключение

Однако уже сегодня, как следует из представленных здесь визуально-семиотических и расчетных данных МРТ в режиме АСМ, и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом, эти методы обоснованно должны как можно

более широко использоваться для раннего контроля за послеоперационным состоянием у пациентов после радикального удаления глиальных низкодифференцированных опухолей головного мозга. Безусловно, целесообразно дальнейшее их сравнительное исследование в более широких клинических группах, в том числе при межцентровых исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы декларируют отсутствие конфликта какого-либо характера. / Authors declare absence of every kind of conflict.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено в соответствии с Государственным заданием № 123030900018-1. / The study was carried out in accordance with the a Government assignment №123030900018-1.

Работа выполнена без дополнительной финансовой поддержки, в рамках Договора о сотрудничестве Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, и Китайско-Российского парка науки и технологий, Чанчунь, КНР. / The work was carried out without additional financial support, within the framework of a Cooperation agreement between the Siberian branch of the RAS, Novosibirsk, Russia, and the Changchun Sino-Russian Science and Technology Park, Changchun, China.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России (протокол от 05.09.2025) как полностью соответствующее требованиям Хельсинкского протокола и другим нормативным актам. / The study was approved by the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin of the Ministry of Health of Russia (Protocol of 05.09.2025) as entirely confident with the Protocol of Helsinki and other regulative acts.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI.

Список источников / References

- Пронин И. Н., Фадеева Л. М., Подопригора А. Е. и др. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации и оценки мозгового кровотока. *Лучевая диагностика и терапия*. 2012;3(3):64–78. <https://www.elibrary.ru/parqkl>
Pronin IN, Fadeeva LM, Podoprighora AE, et al. Spin labeling of arterial blood (ASL) is a method for visualizing and evaluating cerebral blood flow. *Radiation diagnostics and therapy*. 2012;3(3):64–78. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/parqkl>
- Шульц Е. И., Баталов А. И., Афандиев Р. М. и др. ASL-перфузия в дифференциальной диагностике опухолей боковых желудочков и прозрачной перегородки. *Радиология — практика*. 2020;4(82):16–26. <https://www.elibrary.ru/xnuunu>
Shultz EI, Batalov AI, Afandiev RM, et al. ASL perfusion in the differential diagnosis of tumors of the lateral ventricles and transparent septum. *Radiology — practice*. 2020;4(82):16–26. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/xnuunu>
- Ефимова Н. Ю., Кривоногов Н. Г., Лишманов Ю. Б., Ефимова И. Ю. Современные возможности использования радиофармпрепаратов для оценки церебрального кровотока. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017;98(1):44–49. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-1-44-49>
Efimova NYu, Krivonogov NG, Lishmanov YuB, Efimova IYu. Current possibilities of using radiopharmaceuticals to evaluate cerebral blood flow. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2017;98(1):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2017-98-1-44-49>
- Усов В. Ю., Бабиков В. Ю., Минин С. М. и др. Количественная ОФЭКТ головного мозга с ^{99m}Tc-Технетрилом в диагностике, оценке эффективности комплексной терапии низкодифференцированных глиом и прогнозе жизни пациентов. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2023;15(№S1):26–27. <https://www.elibrary.ru/qgpxkz>
Ussov WYu, Babikov VYu, Minin SM, et al. Quantitative SPECT of the brain with ^{99m}Tc-Technetrit in the diagnosis, evaluation of the effectiveness of complex therapy of low-grade gliomas and life prognosis of patients. *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A.L. Polenov*. 2023;15(№S1):26–27. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/qgpxkz>
- Усов В. Ю., Минин С. М., Сухов В. Ю. и др. Разработка метода количественного расчета тканевого и опухолевого кровотока по данным ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc-Технетрилом, с использованием гамма-камер с автоматизированной оценкой локального накопления РФП в абсолютных единицах — как стандартизированной величины поглощения // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов: сборник тезисов, Санкт-Петербург, Россия, 08–10 ноября 2023 года. СПб: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»; 2023. С. 230–231. <https://www.elibrary.ru/noxisa>
Ussov WY, Minin SM, Soukhov VY, et al. Development of a method for quantitative calculation of tissue and tumor blood flow according to SPECT-CT with ^{99m}Tc-Technetrit, using gamma cameras with automated assessment of local accumulation of RFP in absolute units as a standardized uptake value // Congress of the Russian Society of Radiologists and Radiologists: abstracts, St. Petersburg, November 08–10, 2023. St. Petersburg: St. Petersburg Public Organization “Man and his Health”; 2023. Pp. 230–231. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/noxisa>
- Машковцев К. А., Петренева Э. А. Опыт применения ПЭТ/КТ при планировании лучевой терапии. *Уральский медицинский журнал*. 2020;2(185):34–36. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.02.09>, <https://www.elibrary.ru/zttzyp>
Mashkovtsev KA, Petreneva EA. Experience in the use of PET/CT in radiation treatment planning. *Ural medical journal*. 2020;2(185):34–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.02.09>, <https://www.elibrary.ru/zttzyp>
- Фатеев К. М., Терещенко Г. В., Беляев В. Н. и др. Планирование лучевой терапии на основе магнитно-резонансной томографии: первые шаги. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018;17(3):60–65. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-3-60-65>, <https://www.elibrary.ru/xztxmd>
Fateev KM, Tereshchenko GV, Belyaev VN, et al. Radiation treatment planning based on MRI only: first steps. *Problems of hematology, oncology and immunopathology in pediatrics*. 2018;17(3):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-3-60-65>, <https://www.elibrary.ru/xztxmd>
- Костеников Н. А., Поздняков А. В., Илющенко Ю. Р. и др. Современные технологии ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга. *Трансляционная медицина*. 2018;5(5):37–45. <https://www.elibrary.ru/ytrzjb>
Kostenikov NA, Pozdnyakov AV, Iliuschenko YuR, et al. Modern technologies of nuclear medicine in diagnosis of brain tumors. *Translational Medicine*. 2018;5(5):37–45. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/ytrzjb>
- Синицын В. Е., Тюрин И. Е., Шимановский Н. Л. и др. Безопасное использование контрастных средств в рентгенологии (методическое руководство Российского общества рентгенологов и радиологов). *Вестник рентгенологии*

урологии. 2023;104(6):363–384. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-6-363-384>, <https://www.elibrary.ru/ynqoue>

Sinityn VE, Tyurin IE, Shimanovskiy NL, et al. Safe use of contrast media in radiology (clinical guidelines). *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2023;104(6):363–384. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2023-104-6-363-384>, <https://www.elibrary.ru/ynqoue>

10. Кармазановский Г. Г., Шимановский Н. Л. Контрастные средства для лучевой диагностики: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 672 с.

Karmazanovskiy GG, Shimanovskiy NL. Contrast agents for radiation diagnostics: guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 672 p. (In Russ.)

11. Титова В. А. Медицинские аспекты отечественных инновационных технических и технологических возможностей дистанционной и контактной лучевой терапии в онкологии: наука — практическому здравоохранению. *Трудный пациент*. 2021;19(4):60–64. <https://doi.org/10.224412/2074-1005-2021-4-60-64>, <https://www.elibrary.ru/oooutz>

Titova VA. Medical aspects of domestic innovative technical and technological capabilities of remote and contact radiation therapy in oncology: science for practical healthcare. *A Difficult Patient*. 2021;19(4):60–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.224412/2074-1005-2021-4-60-64>, <https://www.elibrary.ru/oooutz>

12. Оноприенко А. В., Костеников Н. А., Величко О. Б. и др. Использование совмещенных изображений на основе МРТ с контрастным усилением и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в диагностике злокачественных рецидивных глиом. *Медицинская визуализация*. 2004;7(5):38–46. <https://www.elibrary.ru/xaffzv>

Onoprienko AV, Kostenikov NA, Velichko OB, et al. Use of fused images combining contrast-enhanced MRI and ^{99m}Tc -MI-BI SPECT in diagnosis of recidive gliomas. *Medical Visualization*. 2004;7(5):38–46. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/xaffzv>

13. Nadeem Q, Khan I, Javed M, et al. Synthesis, characterization and bioevaluation of technetium-99m labeled N-(2-Hydroxybenzyl)-2-amino-2-deoxy-D-glucose as a tumor imaging agent. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2013;26(2):353–357.

14. Khan I, Shahid A, Dar UK, et al. Development and bioevaluation of $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -labeled (1-azido-1-deoxy- β -D-glucopyranoside) complex as a potential tumor-seeking agent. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2013;26(2):353–357.

15. Костеников Н. А., Дубровская В. Ф., Кованько Е. Г. и др. Возможности визуализации глиобластомы малого размера методом ПЭТ-КТ с ^{11}C -холином (экспериментальное исследование). *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(4):30–36. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-4-30-36>

Kostenikov NA, Dubrovskaya VF, Kovan'ko EG, et al. Possibilities of small-size glioblastoma visualization by PET-CT with ^{11}C -choline (experimental study). *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(4):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-4-30-36>

16. Попов В. В., Станкевич Ю. А., Богомякова О. Б., Тулупов А. А. Сравнение бесконтрастной магнитно-резонансной

перфузии и фазово-контрастной ангиографии в количественной оценке церебрального кровотока: проспективное одномоментное исследование. *Digital Diagnostics*. 2025;6(2): 203–213. <https://doi.org/10.17816/DD636690>, <https://www.elibrary.ru/mhmuyw>

Popov VV, Stankevich YuA, Bogomyakova OB, Tulupov AA. Comparison of non-contrast magnetic resonance perfusion and phase-contrast angiography for the quantitative assessment of cerebral blood flow: a prospective cross-sectional study. *Digital Diagnostics*. 2025;6(2):203–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/DD636690>, <https://www.elibrary.ru/mhmuyw>

17. Sollmann N, Hoffmann G, Schramm S, et al. Arterial spin labeling (ASL) in neuroradiological diagnostics — methodological overview and use cases. *RoeFo.Fortschritte auf dem Gebiet der Roentgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*. 2024;196(01):36–51. <https://doi.org/10.1055/a-2119-5574>, <https://www.elibrary.ru/wyszop>

18. Lindner T, Bolar DS, Achten E, et al. On behalf of the ISMRM Perfusion Study Group. Current state and guidance on arterial spin labeling perfusion MRI in clinical neuroimaging. *Magn Reson Med*. 2024;89(5):2024–2047. <https://doi.org/10.1002/mrm.29572>

19. Кривоногов Н. Г., Минин С. М., Крылов А. Л., Лишманов Ю. Б. Сцинтиграфическое определение величины миокардиального кровотока. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(3):111–116. <https://www.elibrary.ru/qzdkuf>

Krivonogov NG, Minin SM, Krylov AL, Lishmanov YuB. Radionuclide quantitative assessment of myocardial blood flow. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(3):111–116. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/qzdkuf>

20. Cuocolo A, Petretta M, Soricelli A. Measurement of coronary flow reserve by noninvasive cardiac imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37:1198–1202. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1401-9>

21. Усов В. Ю., Минин С. М., Никитин Н. А. и др. МР-томографическая оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы по данным вычислительного фармакокинетического анализа поглощения опухолью парамагнетиков при внутривенном контрастном усилении. *Трансляционная медицина*. 2024;11(5):428–444. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-428-444>, <https://www.elibrary.ru/erfxxc>

Ussov WYu, Minin SM, Nikitin NA, et al. MR tomographic evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer based on pharmacokinetic numerical analysis of tumor uptake of paramagnetic contrast in intravenous contrast enhancement. *Translational Medicine*. 2024;11(5):428–444. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-428-444>, <https://www.elibrary.ru/erfxxc>

22. Bondareva IB, Narkevich BYa. Identification of radiopharmaceutical transport models in functional radionuclide diagnosis. *Medical Radiology*. 1991;36(5):36–39. <https://www.elibrary.ru/ksiegd>

Информация об авторах:

Усов Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения лучевых и инструментальных методов исследования ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, usov1962@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7978-5514>;

Карабанов Илья Сергеевич — аспирант научно-исследовательского отдела лучевой и инструментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, i@karabanov99.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7947-2953>;

Минин Станислав Михайлович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник Института онкологии и нейрохирургии, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, minin_s@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6626-6408>;

Семин Павел Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, semin_p@meshalkin.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1576-7736>;

Анашбаев Жанат Жуманалиевич — врач-радиолог отделения радиологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, zhanatizm@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3169-0326>;

Ли Юн-Пин — кандидат технических наук, генеральный директор Китайско-Российского парка науки и технологий, Чанчунь, КНР, crtpark@yandex.ru;

Никитин Никита Александрович — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, заведующий отделением ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, n_nikitin@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0001-5643-9109>;

Половников Евгений Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, научный сотрудник отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия, e_polovnikov@meshalkin.ru, <http://orcid.org/0009-0001-5531-2779>;

Тулупов Андрей Александрович — член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией МРТ Технологии Международного томографического центра СО РАН, Новосибирск, Россия, taa@tomo.nsc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1277-4113>;

Шан Я-Мин (单亚明) — доктор биологических наук, научный руководитель факультета биологических наук Джилиньского университета, Чанчунь, КНР, jlulyp@sina.com, <http://orcid.org/0000-0001-8373-6088>;

Амелин Михаил Евгеньевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики ОГАУЗ «Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия, amelin_me@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5933-6479>;

Лишманов Юрий Борисович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ведущий инженер лаборатории № 31 «НИ ядерный реактор» инженерной школы «Биомедицинские технологии» ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия, lishmanovotec@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7324-504X>.

Вклад авторов:

Усов В. Ю. — разработка концепции исследования, математической модели расчета показателей кровотока при ОФЭКТ/КТ, получение первичных МРТ-изображений и их обработка. Анализ данных МРТ и ОФЭКТ/КТ на методические погрешности, статистический анализ, написание окончательного текста статьи, одобрение согласованного окончательного варианта; Карабанов И. С. — получение первичных МРТ-изображений, проведение первичных расчетов величин кровотока при МРТ-исследованиях и статистический анализ по группам, анализ корреляционных связей, написание окончательного текста и одобрение согласованного окончательного варианта; Минин С. М. — участие в разработке концепции исследования, получение первичных данных ОФЭКТ/КТ исследований, разработка математической модели обработки данных и расчета опухолевого кровотока, совместное с клиницистами разделение на группы и статистический анализ, написание текста, одобрение согласованного окончательного варианта; Тулупов А. А. — разработка концепции исследования, анализ клинического значения результатов исследований у отдельных пациентов и в целом по группам, статистический анализ групповых результатов, написание текста, одобрение согласованного окончательного варианта; Ли Юн-Пин — обработка результатов в соответствии с математическими моделями расчетов, статистический анализ групповых результатов, участие в написании окончательного текста, одобрение согласованного окончательного варианта; Анашбаев Ж. Ж. — получение первичных данных ОФЭКТ/КТ исследований, контроль качества исследований, как ОФЭКТ/КТ, так и МРТ, анализ клинической динамики состояния у пациентов и клинико-томографические сопоставления, одобрение согласованного окончательного варианта; Семин П. А. — участие в разработке концепции исследования, клиническое ведение и исследовательский анализ данных пациентов, выполнение хирургического этапа лечения и анализ его результатов по данным проспективного наблюдения, анализ клинического значения результатов исследований у отдельных пациентов и в целом по группам, одобрение согласованного окончательного варианта; Шан Я-Мин — разработка концепции исследования, анализ математических моделей в исследовании, обработка результатов ОФЭКТ/КТ, участие в написании статьи, одобрение согласованного окончательного варианта; Никитин Н. А. — получение первичных МРТ-изображений, клиническое описание и совместный анализ результатов

МРТ в режиме АСМ, анализ групповых распределений результатов и корреляционных связей, одобрение согласованного окончательного варианта; Половников Е. С. — клинический отбор пациентов, клиническое ведение их и осуществление лучевой терапии, анализ данных клиники совместно с лучевыми исследованиями — как МРТ, так и ОФЭКТ/КТ, одобрение согласованного окончательного варианта; Амелин М. Е. — получение первичных МРТ-изображений, получение данных мозгового кровотока методом артериальной спиновой метки, анализ их групповых значений и распределений, статистические расчеты, одобрение согласованного окончательного варианта; Лишманов Ю. Б. — участие в разработке концепции исследования, обработка и клинический анализ результатов ОФЭКТ/КТ, совместный анализ данных МРТ и ОФЭКТ/КТ, написание статьи и ее редактирование, одобрение согласованного окончательного варианта.

Authors information:

Wladimir Yu. Usov, MD, DSc, Professor, Chief researcher at the department of radiation and instrumental research methods of the Federal state budgetary institution “National medical research center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, ussov1962@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7978-5514>;

Ilya S. Karabanov, Postgraduate Student of the scientific research department of radiation and instrumental diagnostics of the Federal state budgetary institution “National medical research center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, i@karabanov99.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7947-2953>;

Stanislav M. Minin, MD, PhD, Researcher at the research department of oncology and radiotherapy at the Institute of oncology and neurosurgery, the scientific research department of radiation and instrumental diagnostics of the Federal state budgetary institution “National medical research center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, minin_s@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6626-6408>;

Pavel A. Semin, MD, PhD, Head of the department of neurosurgery of the Federal state budgetary institution “National medical research center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, semin_p@meshalkin.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1576-7736>;

Zhanat Zh. Anashbaev, Radiologist, Department of radiology of the Federal state budgetary institution “National medical research center named after academician E.N. Meshalkin”, Ministry of health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, zhanatizm@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3169-0326>;

Li Yongping (李永平), PhD in Technical Sciences, General Director of Changchun Sino-Russian Science and Technolo-

gy Park, Changchun, China, crtspark@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9170-0448>;

Nikita A. Nikitin, MD, PhD, Head of the department of radiology, radiologist, department of radiology, Federal state budgetary institution “National medical research center named after academician E.N. Meshalkin”, Ministry of health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, n_nikitin@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0001-5643-9109>;

Evgenii S. Polovnikov, MD, PhD, Radiologist, Researcher at the department of radiotherapy of the Federal state budgetary institution “National medical research center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia, e_polovnikov@meshalkin.ru, <http://orcid.org/0009-0001-5531-2779>;

Andrey A. Tulupov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, DSc, Head of the laboratory of MRI Technology of the International tomographic center of Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, SB RAS, Novosibirsk, taa@tomo.nsc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1277-4113>;

Shan Yaming (单亚明), DSc in Biological Sciences, Scientific Director of the Faculty of Biological Sciences, Jilin University, Changchun, China. e-mail: jlylup@sina.com, <http://orcid.org/0000-0001-8373-6088>;

Mikhail E. Amelin, MD, PhD, head of the department of radiation diagnostics, Novosibirsk regional clinical hospital, Novosibirsk, Russia, amelin_me@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5933-6479>;

Yuri B. Lishmanov, MD, DSc, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, leading engineer of laboratory No.31 of the Reseach nuclear reactor of the “Biomedical Engineering” School of Tomsk Polytechnic University, lishmanovotec@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7324-504X>.

Contribution of the authors:

Usov W. Yu. — development of a research concept, a mathematical model for calculating blood flow parameters during SPECT/CT, obtaining primary MRI images and their processing. Analysis of MRI and SPECT data/CT for methodological errors, statistical analysis, writing of the final text of the article, approval of the agreed final version; Karabanov I. S. — obtaining primary MRI images, conducting initial calculations of blood flow values during MRI examinations and statistical analysis by groups, analyzing correlations, writing the final text and approving the agreed final version; Minin S. M. — participation in the development of the research concept, obtaining primary SPECT data/CT research, development of a mathematical model for data processing and calculation of tumor blood flow, joint division into groups and statistical analysis with clinicians, non—writing of the text, approval of the agreed final version; Tulupov A. A. — development of the research concept, analysis of the clinical significance of research results in individual patients and in groups as a whole, statistical analysis of group results, writing of the text, approval of the agreed final version;

Lee Yun-Ping — processing of results in accordance with mathematical calculation models, statistical analysis of group results, participation in writing the final text, approval of the agreed final version by; Anashbayev J. J. — obtaining primary SPECT data/CT research, quality control of research, such as SPECT/CT and MRI, analysis of the clinical dynamics of the condition in patients and clinical tomographic comparisons, approval of the agreed final version; Semin P. A. — participation in the development of the research concept, clinical management and research analysis of patient data, implementation of the surgical stage of treatment and analysis of its results based on prospective observation data, analysis of the clinical significance of research results in individual patients and in groups as a whole, approval of the agreed final version; Shang Ya-Ming — development of the research concept, analysis of mathematical models in research, processing of SPECT results/CT, participation in writing the article, approval of the agreed final version; Nikitin N. A. — obtaining primary MRI images, clinical description and joint analysis of MRI results in

AFM mode, analysis of group distributions of results and correlations. approval of the agreed final version; Polovnikov E. S. — clinical selection of patients, clinical management and implementation of radiation therapy, analysis of clinic data in conjunction with radiation examinations — both MRI and SPECT/CT, approval of the agreed final version; Amelin M. E. — obtaining primary MRI images, obtaining cerebral blood flow data by arterial spin tag method, analyzing their group values and distributions, statistical calculations, approval of the agreed final version; Lishmanov Yu. B. — participation in the development of the research concept, processing and clinical analysis of SPECT results/CT, joint analysis of MRI and SPECT data/CT, writing and editing of the article, approval of the agreed final version.

Поступила в редакцию / Received: 29.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 12.03.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 618.2/3:314.14(470.13)
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-108-116>

Особенности протекания беременности и ее исходов в Республике Коми

А. А. Клюкас, Л. В. Белова, А. Л. Санников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

Контактная информация:

Белова Любовь Владимировна,
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
Троицкий пр., 51, Архангельск, Россия,
163069.
E-mail: drigalubovi@bk.ru

Резюме

Актуальность. Снижение рождаемости и рост осложнений беременности остаются значимыми медико-демографическими проблемами Республики Коми, требующими системного мониторинга состояния материнского здоровья и оценки результативности региональных мер поддержки. **Цель.** Проанализировать динамику основных показателей материнского здоровья в Республике Коми за 2012–2024 гг. и оценить влияние организационных мероприятий на здоровье беременных и исходы беременности. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на основе данных статистических сборников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Коми «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» (ГБУЗ РК РМИАЦ) и официальных материалов Росстата. Проведен ретроспективный анализ показателей рождаемости, заболеваемости беременных, осложнений беременности, родов и послеродового периода, хирургической активности и эффективности диспансерного наблюдения. **Результаты.** За последние 12 лет в Республике Коми рождаемость снизилась на 52 %. На фоне уменьшения числа родов отмечен рост распространенности анемии у беременных, показатели которой в ряде лет превышали среднероссийские значения, а также увеличение частоты сахарного диабета и заболеваний эндокринной системы. Выявлено нарастание осложнений родов и послеродового периода, включая акушерские кровотечения и инфекционные осложнения. Одновременно отмечен рост хирургической активности в родовспоможении. При этом достигнуты положительные результаты диспансерного наблюдения: доля женщин, вставших на учет в ранние сроки беременности, составила 91,5 %, сохранялся высокий охват дородовым патронажем. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятных тенденциях в состоянии материнского здоровья в Республике Коми и обосновывают необходимость совершенствования профилактики экстрагенитальной патологии, оптимизации ведения беременности и родов у женщин группы риска и дальнейшего развития региональной системы охраны материнства и детства.

Ключевые слова: беременность, здоровье беременных, рождаемость, Республика Коми, Крайний Север, демография, осложнения беременности, исходы родов, перинатальная помощь

Для цитирования: Клюкас А.А., Белова Л.В., Санников А.Л. Особенности протекания беременности и ее исходов в Республике Коми. *Трансляционная медицина*. 2026;13(1):108–116. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-108-116>; <https://elibrary.ru/KKDCJH>

Features of pregnancy course and its outcomes in the Komi Republic

Aleksey A. Klyukas, Lyubov V. Belova, Anatoly L. Sannikov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Northern State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

Corresponding author:

Lyubov V. Belova,
Northern State Medical University,
51 Troitsky Prospect, Arkhangelsk, Russia,
163069.
E-mail: drigalubovi@bk.ru

Abstract

Relevance. Declining birth rates and the increasing prevalence of pregnancy complications remain major medical and demographic challenges in the Komi Republic, underscoring the need for continuous monitoring of maternal health indicators and evaluation of regional support measures. **Objective.** To analyze trends in key maternal health indicators in the Komi Republic in 2012–2024 and to assess the impact of organizational measures on maternal health and pregnancy outcomes. **Materials and methods.** The study was based on data from statistical reports of the Komi Republic Medical Information and Analytical Center and official data from the Federal State Statistics Service of the Russian Federation (Rosstat). A retrospective analysis was performed of birth rates, morbidity among pregnant women, complications of pregnancy, labor and the postpartum period, operative delivery rates, and the effectiveness of antenatal follow-up. **Results.** Over the past 12 years, the birth rate in the Komi Republic decreased by 52 %. Against the background of a declining number of births, there was an increase in the prevalence of anemia among pregnant women, with values exceeding the national average in several years, as well as a rise in diabetes mellitus and endocrine disorders. An upward trend was also observed in complications of labor and the postpartum period, including obstetric hemorrhage and infectious complications. At the same time, operative rates activity increased. Positive changes were noted in antenatal care coverage: the proportion of women registered in early pregnancy reached 91.5 %, and coverage with prenatal follow-up remained high. **Conclusion.** The findings indicate unfavorable trends in maternal health in the Komi Republic and support the need to improve prevention of extragenital diseases, optimize management of pregnancy and childbirth in high-risk women, and further strengthen the regional maternal and child health system.

Keywords: pregnancy, maternal health, fertility rate, Komi Republic, demography, Pregnancy Complications, Hematologic, Maternal Health obstetric outcomes, perinatal care, Arctic region

For citation: Klyukas AA, Belova LV, Sannikov AL. Features of pregnancy course and its outcomes in the Komi Republic. *Translational Medicine*. 2026;13(1):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-108-116>; <https://elibrary.ru/KKDCJH>

Список сокращений: ВЭ — вакуум-экстракция плода, ГБУЗ РК РМИАЦ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Коми «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр», ЕМИСС — Единая межведомственная информационно-статистическая система, КС — кесарево сечение, НИЦ — наложение акушерских щипцов, РК — Республика Коми, РФ — Российская Федерация, R² — коэффициент детерминации.

Введение

Обеспечение благополучного течения беременности и родов является одной из приоритетных задач

современного здравоохранения и ключевым фактором демографической безопасности государства. В условиях наблюдающегося в Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия устойчивого снижения рождаемости, особую значимость приобретают вопросы сохранения репродуктивного здоровья населения и улучшения перинатальных исходов. Так, по данным Росстата, в 2023 г. число родившихся в стране уменьшилось на 8659 человек по сравнению с 2022 г., что актуализирует поиск эффективных стратегий по противодействию данной негативной тенденции [2].

Ответом на этот демографический вызов стала инициация с 2025 г. в соответствии с Указом Президента

Российской Федерации от 07.05.2024 № 309 масштабного национального проекта «Семья» [1]. Важнейшей его составляющей является федеральный проект «Охрана материнства и детства», нацеленный на комплексную организацию мероприятий по увеличению рождаемости, а также на сохранение здоровья матери и ребенка через внедрение современных профилактических, диагностических и лечебных технологий.

Эффективность реализации подобных программ на региональном уровне в значительной степени зависит от учета медико-социальных, экологических и этнических особенностей конкретных субъектов Федерации. Республика Коми характеризуется рядом специфических черт, способных оказывать существенное влияние на репродуктивное здоровье: комплексное воздействие неблагоприятных метеорологических факторов, включающих значительные колебания атмосферного давления, длительную экспозицию низких температур и высокую влажность воздуха, выступает в роли триггера патологических процессов. Данные условия приводят к угнетению иммунологической реактивности, дисбалансу нейрогуморальной регуляции и ее функциональным нарушениям в кардиореспираторной системе. Указанные сдвиги гомеостаза создают патогенетическую основу для декомпенсации имеющихся хронических заболеваний и роста числа их клинических обострений [3].

Помимо этого, обширная территория с низкой плотностью населения и высокой долей жителей, проживающих в сельской местности и удаленных населенных пунктах; выраженные климатогеографические особенности (длинная зима, полярная ночь); наличие промышленных центров, связанных с добывающей отраслью; а также уникальный этнодемографический состав населения, включающий коми — коренной финно-угорский народ.

Сочетание этих факторов формирует уникальную среду, которая может детерминировать особенности течения гестационного процесса, специфическую структуру экстрагенитальной патологии у беременных и, как следствие, влиять на показатели перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. В этой связи углубленное изучение особенностей протекания беременности и ее исходов именно в Республике Коми представляется крайне актуальным для разработки адресных мероприятий по оптимизации акушерско-гинекологической помощи в регионе.

Цель

Цель исследования заключается в проведении комплексного ретроспективного анализа динамики основных медико-демографических показателей, характеристик течения беременности и ее исходов на территории Республики Коми за десятилетний

период для выявления устойчивых тенденций и закономерностей в состоянии репродуктивного здоровья населения региона.

В ходе проведения научно-исследовательской работы перед нами стояли следующие задачи: проанализировать динамику основных демографических показателей, связанных с рождаемостью; оценить структуру и частоту осложнений беременности; изучить показатели исходов родов; провести сравнительный анализ полученных данных со среднероссийскими показателями для выявления региональной специфики.

Материалы и методы

Материалами для нашего исследования явились статистические сборники ГБУЗ РК РМИАЦ «Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2014–2024 гг.». Также были использованы данные из баз Федеральной службы государственной статистики (Росстат), государственной информационной системы ЕМИСС (единая межведомственная информационно-статистическая система). Из источников были взяты данные с 2012 по 2023 гг. Часть данных была взята за 2024 г. (при их наличии). Для визуального представления тенденций применялась линия тренда. В качестве метода использовалась полиномиальная аппроксимация второй степени, позволяющая более точно отразить нелинейный характер изменения показателей. Дополнительно была вычислена величина достоверности аппроксимации R^2 , отражающая степень соответствия построенной модели исходным данным. Чем ближе значение R^2 к единице, тем выше точность приближения между эмпирическими данными и аппроксимирующей кривой. Максимальное возможное значение R^2 составляет 1. Указанные методы были применены к графическим данным.

Результаты исследования

Заболеваемость беременных. Заболеваемость беременных женщин является важным показателем, характеризующим распространенность, структуру и динамику патологий среди данной группы населения. Она определяется как процентное отношение числа заболевших женщин к числу женщин, завершивших беременность, и позволяет оценить структуру заболеваний при беременности в конкретной популяции и сопоставить ее с данными по Российской Федерации (РФ) [4–11].

В Республике Коми (РК) наблюдается тенденция к росту заболеваемости среди беременных. Так, заболеваемость анемией колеблется на уровне 40–50 %. В 2012 г. анемия была зафиксирована у 46,1 %, на 2024 г. этот показатель составлял 48,7 %. В РФ распространенность анемии находится на уровне 34,7 %. Одно-

временно отмечается снижение доли болезней мочеполовой системы с 25 % до 14,7 %, что выравнивает этот показатель с данными по РФ (15,6 %). Заболеваемость сахарным диабетом выросла с 0,8 % в 2012 г. до 32,6 % в 2023 г., при этом по РФ этот показатель составляет 8 %. В 2023 г. возросло число женщин с патологией эндокринной системы, а количество пациенток с патологией венозной системы увеличилось незначительно. Частота эклампсии и преэклампсии выросла с 1,6 % до 4,1 % в 2023 г. В РФ показатель составляет на 2023 г. 2,1 %.

Динамика удельного веса беременных с инфекциями мочеполовых путей за период с 2012 по 2023 гг. показывает тенденцию к снижению (рис. 1): в РФ показатель уменьшился на 7 %, а в Республике Коми — на 12 %, что соответствует данным заболеваемости, указанным выше. Удельный вес женщин с заболеваниями системы кровообращения в РФ снизился с 16 % до 8 % (на 8 %). В РК с 2013 по 2021 гг. отмечалось снижение заболеваемости с 12 % до 3 %, однако с 2021 по 2023 гг. наблюдался рост до 9 % (на 6 %) (рис. 2).

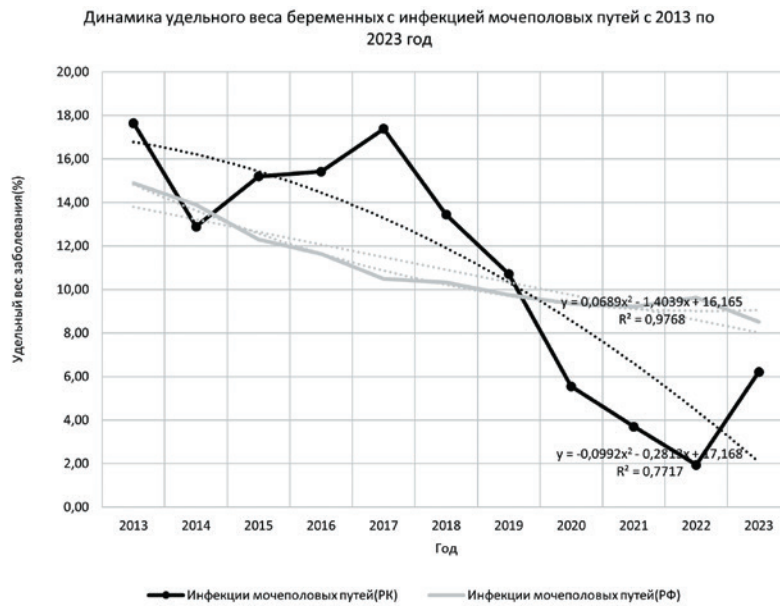


Рис. 1. Динамика удельного веса беременных с инфекцией мочеполовых путей с 2012 по 2023 гг., в %

Fig. 1. Dynamics of the proportion of pregnant women with urogenital tract infections from 2012 to 2023, in %



Рис. 2. Динамика удельного веса беременных с болезнями системы кровообращения по РК и по РФ с 2012 по 2023 гг., в %

Fig. 2. Dynamics of the proportion of pregnant women with diseases of the circulatory system in the Republic Komi from 2012 to 2023, in %



Рис. 3. Динамика удельного веса беременных с анемией с 2012 по 2023 гг., в %

Fig. 3. Dynamics of the proportion of pregnant women with anemia from 2012 to 2023, in %

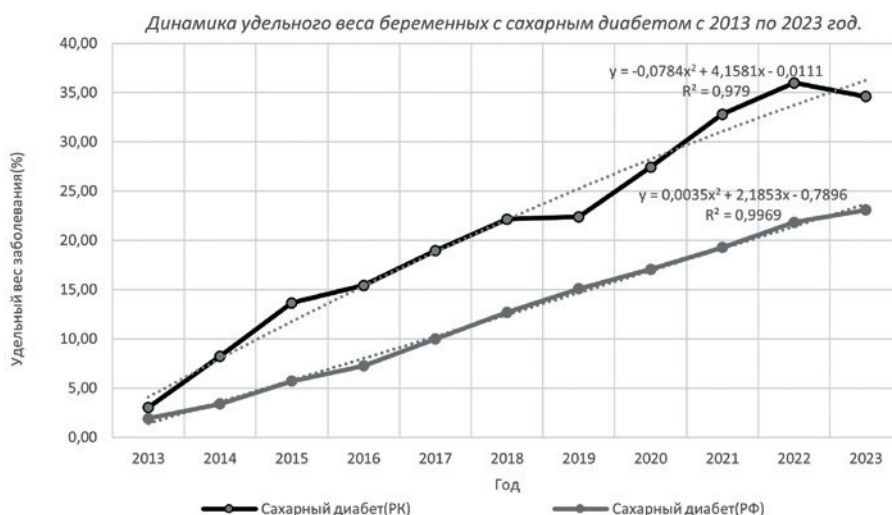


Рис. 4. Динамика удельного веса беременных с сахарным диабетом с 2012 по 2023 гг., в %

Fig. 4. Dynamics of the proportion of pregnant women with diabetes mellitus from 2012 to 2023, in %

Динамика удельного веса беременных с анемией с 2013 по 2023 гг. также демонстрирует снижение (рис. 3): в РФ снижение составило 10 %, в РК — 13 %. Напротив, удельный вес беременных с сахарным диабетом за тот же период имеет тенденцию к росту (рис. 4): в РФ показатель увеличился с 2 % до 23 % (рост на 20 %), а в РК — с 3 % до 34 % (рост на 31 %) [4–11].

Заболевания и осложнения при родах в РК. Заболевания и осложнения при родах являются важными показателями, характеризующими акушерскую патологию и качество медицинской помощи в родах.

Одним из наиболее частых осложнений как в РФ, так и в Республике Коми является затрудненное течение родов. В РК отмечается снижение частоты данного осложнения с 173,6 на 1000 родов до 43 на 1000 родов, что ниже показателя РФ за 2023 г. (52,6 на 1000 родов) [4–11].

Частота акушерских кровотечений, связанных с нарушением свертываемости, имеет тенденцию к снижению, в 2012 г. — 1,9 на 1000 родов, в 2023 г. — 0,5 на 1000 родов. Однако по сравнению с 2023 г. в 2024 г. зафиксирован рост данного показателя до 1, что превышает показатели по РФ (0,47 на 1000 родов

в 2023 г.). Послеродовые кровотечения в РК встречаются чаще, чем в РФ, и наблюдается тенденция к росту: в 2012 г. зафиксировано 12 случаев на 1000 родов, в 2023 г. — увеличение до 36,3 случая на 1000 родов.

Разрывы промежности в РК происходят чаще, чем по РФ, без выраженной тенденции к росту: показатель увеличился с 0,4 на 1000 родов в 2012 г. до 0,7 на 1000 родов в 2024 г., в то время как в РФ он остается на уровне 0,2 на 1000 родов. Частота разрывов матки остается невысокой, но выше показателя РФ; в 2023 г. она сравнялась с данными по РФ (0,2 на 1000 родов), а в 2024 г. увеличилась до 0,3 на 1000 родов.

Частота родового сепсиса в РК к 2024 г. возросла и составила 2 на 1000 родов, тогда как в 2023 г. показатель был примерно на уровне РФ (0,13 и 0,5 на 1000 родов соответственно) [4–11].

Родовспоможение в РК. Одним из ключевых показателей протекания беременности являются показатели рождаемости. Можно пронаблюдать, что число всех родов снизилось с 2012 г. с 12,36 до 5,96 в 2024 г. Снижение рождаемости за этот период составило 52 %. Снижение данного показателя отражается и на других показателях рождаемости. Снижение происходит как среди детей массой более 1000 г, так и среди доношенных и недоношенных детей, что отражает общую тенденцию снижения рождаемости. Однако показатели мертворождаемости в Республике Коми показывают колебания с 6 на 1000 родов в 2013 г. до 4 на 1000 родов в 2024 г. (рис. 5) [4–11].

Хирургическая работа. Мониторинг показателей хирургической работы в акушерстве и гинекологии

является ключевым инструментом для оценки качества медицинской помощи, планирования ресурсов здравоохранения и выявления основных тенденций клинической практики. Анализ данных по Республике Коми за период 2012–2024 гг. в сравнении с общероссийскими показателями выявляет устойчивые региональные особенности [4–11].

Динамика основных акушерских операций демонстрирует, что частота кесарева сечения (КС) в РК на протяжении всего анализируемого периода оставалась относительно стабильной, варьируя от 208,6 до 236,0 на 1000 родов, что существенно ниже среднероссийских значений, которые выросли с 236,7 в 2012 г. до 320,0 на 1000 родов в 2023 г. В 2024 г. показатель в РК составил 220,7 на 1000 родов. Напротив, частота вакуум-экстракции плода (ВЭ) в РК стабильно превышала среднероссийские значения в 2,5–3,5 раза. После подъема до 45,9 на 1000 родов в 2020 г. наблюдалась тенденция к снижению до 35,0 в 2024 г., однако данный показатель продолжает значительно опережать данные по РФ (14,39 на 1000 родов в 2023 г.).

Анализ редко применяемых операций выявляет выраженную региональную специфику. Так, показатель наложения акушерских щипцов (НЩ) в РК, оставаясь низким, в отдельные годы (2020 г. — 2,4 на 1000 родов) значительно превышал российский показатель (0,5), демонстрируя высокую вариабельность (0,4 в 2021 г. — 1,15 в 2019 г.). К 2024 г. значение в РК составило 0,83 на 1000 родов, что выше, чем в РФ, где наблюдалась устойчивая тенденция к снижению (с 0,9 в 2012 г. до 0,43 на 1000 родов в 2023 г.).



Рис. 5. Динамика показателей мертворождаемости у беременных в РК с 2012 по 2024 гг. на 1000 родов

Fig. 5. Dynamics of stillbirth rates among pregnant women in the Republic Komi from 2012 to 2024, per 1,000 births

Объем хирургической помощи также претерпел выраженные изменения. Число акушерских операций (без аборт) снизилось с 8849 в 2012 г. до 2313 в 2024 г., что может быть связано с общей демографической динамикой. При этом интенсивность оперативного гинекологического лечения на 1000 женского населения возросла с 24,8 в 2012 г. до 36,1 в 2024 г. [4–11].

Таким образом, хирургическая практика в акушерстве Республики Коми характеризуется уникальным профилем: стабильно более низкой, чем в среднем по России, частотой кесарева сечения при устойчиво более высокой частоте вакуум-экстракции плода и некоторых редких операций.

Диспансерное наблюдение. Анализ данных диспансерного наблюдения за беременными женщинами в РК за период с 2012 по 2024 гг. выявляет устойчивые тенденции, характеризующие демографическую динамику и эффективность системы охраны материнства.

Наблюдается выраженное снижение абсолютного числа женщин, поступивших под диспансерное наблюдение: с 12 118 человек в 2012 г. до 6181 в 2024 г., что отражает общую тенденцию к снижению рождаемости в регионе [4–11].

Позитивной динамикой является значительное улучшение показателя ранней постановки на учет (до 12 недель беременности). Удельный вес данной категории женщин устойчиво возрастал: с 83,0 % в 2012 г. до 91,5 % в 2024 г. Этот рост, составивший более 10 %, свидетельствует о повышении эффективности работы службы родовспоможения по активному выявлению беременности и мотивированию женщин к своевременному обращению за медицинской помощью. Важно отметить, что в последние годы в Республике Коми стабильно превышаются среднероссийские показатели по данному критерию.

Доля женщин, родивших в стационаре, не состоявших на учете в женской консультации, остается крайне низкой и демонстрирует положительную динамику: снижение с 1,0 % в 2012 г. до 0,4 % в 2024 г. Данный показатель значительно ниже среднероссийских значений, что указывает на высокую степень охвата населения дородовым патронажем [4–11].

Анализ исходов беременности демонстрирует позитивное изменение в структуре ее завершения. Доля родов среди женщин, состоявших на учете, возросла с 94,5 % в 2012 г. до 96,8 % в 2024 г., в то время как частота абортов сократилась с 5,5 % до 3,2 % соответственно.

Почти все женщины, завершившие беременность, были осмотрены терапевтом (95,4 % в 2024 г.). Сохраняется незначительное, но устойчивое отставание от среднероссийского показателя, что может указывать на необходимость усиления междисциплинарного взаимодействия в рамках диспансеризации [4–11].

На фоне общего снижения числа беременностей в Республике Коми происходит качественное улучшение системы их диспансерного наблюдения, характеризующееся практически полным охватом, значительным повышением доли ранней постановки на учет и смещением структуры исходов беременности в сторону увеличения родов.

Обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ данных за 12-летний период выявил устойчивые негативные тенденции в состоянии репродуктивного здоровья населения Республики Коми, характеризующиеся значительным (на 52 %) снижением рождаемости на фоне роста частоты осложнений гестационного периода.

Заболеваемость. Зафиксирован рост заболеваемости сахарным диабетом — с 0,8 % до 32,6–34 %. Частота преэклампсии и эклампсии выросла более чем в 2 раза (до 4,1 %, что превышает уровень РФ). Заболеваемость анемией остается высокой (48,7 %), также превышая общероссийский уровень. Напротив, заболеваемость болезнями мочеполовой системы снизилась (с 25 % до 14,7 %) и сравнялась с показателями по РФ. Удельный вес болезней системы кровообращения в целом снизился (до 9 %), приблизившись к общероссийским показателям.

При оценке динамики родов и послеродовых осложнений отмечено снижение числа затрудненных родов (с 173,6 до 43 на 1000 родов). На сегодняшний день в РК этот показатель лучше, чем в среднем по РФ (52,6). Однако отмечен рост геморрагических осложнений. В РК наблюдается рост геморрагических осложнений: частота послеродовых кровотечений выросла в 3 раза (до 36,3 на 1000 родов), в 2024 г. зафиксирован скачок кровотечений из-за нарушений свертываемости. Также в РК чаще происходят разрывы промежности (0,7 на 1000) и матки (0,3 на 1000). Кроме того, к 2024 г. отмечен резкий рост частоты родового сепсиса — до 2 на 1000 родов (в РФ — менее 0,5).

Родовспоможение в РК. Показатели родовспоможения в РК за последние 12 лет показывают четкую отрицательную динамику. Так, рождаемость снизилась на 52 %, это касается детей массой более 1000 г, а также доношенных и недоношенных детей, что указывает на общую тенденцию к снижению рождаемости.

Хирургическая работа. Хирургическая работа характеризуется своими особенностями: в РК частота кесарева сечения ниже, чем в среднем по РФ. Однако это компенсируется существенным превышением частоты вакуум-экстракции плода, которая применяется чаще, чем в РФ. Также на фоне снижения рождаемости сократилось и общее количество акушерских операций.

Заключение

Проведенное комплексное исследование особенностей течения беременности и ее исходов в Республике Коми за период 2012–2024 гг. выявило ряд серьезных медико-демографических проблем, требующих безотлагательного решения.

Анализ статистических данных продемонстрировал снижение рождаемости на 52 %, что значительно превышает общероссийские показатели и отражает глубокий демографический кризис в регионе. Особую тревогу вызывает прогрессирующий рост осложненный гестационного периода, проявляющийся в устойчивом превышении среднероссийских значений по распространенности анемии беременных, сахарного диабета и эндокринной патологии. Выявленная негативная динамика усугубляется ростом частоты акушерских кровотечений, послеродовых осложнений и случаев родового сепсиса, что свидетельствует о необходимости пересмотра системы оказания медицинской помощи беременным в регионе.

Значительный научный и практический интерес представляет уникальная специфика хирургической тактики в акушерской практике Республики Коми, характеризующаяся сочетанием относительно низкой частоты кесарева сечения со стабильно высокими показателями вакуум-экстракции плода и некоторых редко применяемых в современном акушерстве оперативных вмешательств. Данная особенность требует тщательного дальнейшего изучения для оценки ее обоснованности и влияния на перинатальные исходы. В контексте выявленных проблем особое значение приобретают положительные изменения в организации диспансерного наблюдения, в частности достижение 91,5 % охвата ранней постановкой на учет и практически полный охват беременных дородовым патронажем, что свидетельствует об эффективности организационных мероприятий в системе родовспоможения региона.

Полученные результаты подчеркивают необходимость разработки и внедрения комплекса мероприятий в рамках реализации национального проекта «Семья» с учетом выявленных региональных медико-демографических особенностей. Первоочередными направлениями должны стать совершенствование системы профилактики и лечения экстрагенитальной патологии у беременных, оптимизация алгоритмов оказания медицинской помощи при акушерских кровотечениях и послеродовых осложнениях, а также пересмотр клинических протоколов с учетом выявленных особенностей оперативного родоразрешения в регионе. Дальнейшие исследования должны быть сфокусированы на изучении влияния климатогеографических и этнодемографических факторов на формирование специфического профиля акушерской патологии в Республике Коми и оценке эффективности разработанных мероприятий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

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.

Список источников / References

1. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» [Интернет; цитировано 13 сентября 2025]. Доступно по ссылке: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_475991/

Decree of the President of the Russian Federation No. 309 of May 7, 2024 “On the National Development Goals of the Russian Federation for the Period until 2030 and for the Future until 2036” [Internet; cited 2025 Sept 13]. Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_475991/

2. Окладников С. М., Никитина С. Ю., Иванова А. М. и др. Женщины и мужчины России, 2024: статистический сборник, раздел «Здравоохранение» [Интернет]. Росстат; 2024. С. 38–47 [цитировано 15 сентября 2024]. Доступно по ссылке: http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Wum_Man_2024.pdf

Okladnikov SM, Nikitina SYu, Ivanova AM, et al. Women and Men of Russia, 2024: Statistical Compendium, Healthcare Section. [Internet]. Rosstat; 2024. pp. 38–47. [cited 2024 Sept 15]. Available from: http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Wum_Man_2024.pdf

3. Наумова К. М., Андреева Л. С., Санников А. Л., Рябоконт И. И. Анализ фетоинфантильных потерь в Республике Коми. *Трансляционная медицина*. 2024;11(6):483–490. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-6-483-490>

Naumova KM, Andreeva LS, Sannikov AL, Ryabokon II. An analysis of fetoinfantile losses in the Komi Republic. *Translational Medicine*. 2024;11(6):483–490. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-6-483-490>

4. Безносикова Т. А., Илларионова Н. П., Каракина С. А. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2012–2016 гг.: статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РБМС»; 2017. 62 с.

Beznosikova TA, Illarionova NP, Karakina SA, et al. Main indicators of public health and healthcare in the Komi Republic for 2012–2016: statistical compilation. Syktyvkar: GBUZ RK “RBMS”; 2017. 62 p. (In Russ.)

5. Лукина Н. В., Илларионова Н. П., Гусакова И. В. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2013–2017 гг.: статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РБМС»; 2018. 62 с.

Lukina NV, Illarionova NP, Gusakova IV, et al. Main indicators of public health and healthcare in the Komi Republic for 2013–2017: statistical compilation. Syktyvkar: GBUZ RK “RBMS”; 2018. 62 p. (In Russ.)

6. Гусакова И. В., Илларионова Н. П., Мухаметшина Р. С. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2014–2018 гг.: статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РБМС»; 2019. 80 с.

Gusakova IV, Illarionova NP, Mukhametshina RS, et al. Main indicators of public health and healthcare in the Komi Republic for 2014–2018: statistical compilation. Syktyvkar: GBUZ RK “RBMS”; 2019. 80 p. (In Russ.)

7. Гайзер С. Н., Грачев Д. Г., Гусакова И. В. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2015–2019 гг.: статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РБМС»; 2020. 85 с.

Gaizer SN, Grachev DG, Gusakova IV, et al. Main indicators of public health and healthcare in the Komi Republic for 2015–2019: statistical compilation. Syktyvkar: GBUZ RK “RBMS”; 2020. 85 p. (In Russ.)

8. Ефимов А. В., Иваненко Н. Г., Гайзер С. Н. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2016–2020 гг.: статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РБМС»; 2021. 205 с.

Efimov AV, Ivanenko NG, Gaizer SN, et al. Main indicators of public health and healthcare in the Komi Republic for 2016–2020: statistical compilation. Syktyvkar: GBUZ RK “RBMS”; 2021. 205 p. (In Russ.)

9. Ефимов А. В., Иваненко Н. Г., Жигалова Н. А. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2017–2021 гг.: статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РБМС»; 2022. 208 с.

Efimov AV, Ivanenko NG, Zhigalova NA, et al. Main indicators of public health and healthcare in the Komi Republic for 2017–2021: statistical compilation. Syktyvkar: GBUZ RK “RBMS”; 2022. 208 p. (In Russ.)

10. Красавин А. А., Жигалова Н. А., Старкова А. С. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2022–2023 гг.: статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РБМС»; 2024. 208 с.

Krasavin AA, Zhigalova NA, Starkova AS, et al. Main indicators of public health and healthcare in the Komi Republic for 2022–2023: statistical compilation. Syktyvkar: GBUZ RK “RBMS”; 2024. 208 p. (In Russ.)

11. Красавин А. А., Азаренкова Н. В., Лукина Н. В. и др. Основные показатели здоровья населения и состояния здравоохранения Республики Коми за 2022–2024 гг.: статистический сборник. Сыктывкар: ГБУЗ РК «РБМС»; 2025. 208 с.

Krasavin AA, Azarenkova NV, Lukina NV, et al. Main indicators of public health and healthcare in the Komi Republic

for 2022–2024: statistical compilation. Syktyvkar: GBUZ RK “RBMS”; 2025. 208 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Санников Анатолий Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия, jsannikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1359>;

Клюкас Алексей Артемович — студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия, alexeythekly@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-3428-187X>;

Белова Любовь Владимировна — студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия, drigalubovi@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0005-8001-0843>.

Вклад авторов:

Клюкас А. А. — концептуализация, организация данных, формальный анализ, исследование, визуализация, подготовка черновика рукописи; Белова Л. В. — организация данных, исследование, валидация, визуализация, подготовка черновика рукописи, редактирование текста; Санников А. Л. — концептуализация, методология, администрирование проекта, контроль, валидация, рецензирование и редактирование рукописи.

Authors information:

Anatoly L. Sannikov, MD, DSc, Professor of the Department of Public Health, Healthcare and Social Work of the Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, jsannikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1359>;

Aleksey A. Klyukas, Student of the Faculty of General Medicine of the Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, alexeythekly@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-3428-187X>;

Lyubov V. Belova, Student of the Faculty of General Medicine of the Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, drigalubovi@bk.ru, <https://orcid.org/0009-0005-8001-0843>.

Contribution of the authors:

Klyukas A. A. — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, visualization, writing — original draft; Belova L. V. — data curation, investigation, validation, visualization, writing — original draft, writing — review & editing; Sannikov A. L. — conceptualization, methodology, project administration, supervision, validation, writing — review & editing.

Поступила в редакцию / Received: 18.09.2025

Принята к публикации / Accepted: 18.03.2026

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.5–004.1+616–091.5+616.9
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-117-126>

Инфекционные осложнения при системной склеродермии. Анализ двух аутопсийных случаев

К. А. Гусева, Е. А. Гончарова, И. А. Данилова, И. В. Антонова

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

Контактная информация:

Гусева Ксения Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ksuha.gus@yandex.ru

Резюме

В статье представлены два аутопсийных случая системной склеродермии, приведших к гибели больных, обзор литературы с отражением этиологии и патогенеза с упором на развитие инфекционных осложнений в аспекте описанных случаев. *Склеродермия* — редкое заболевание соединительной ткани, одними из наиболее частых причин смерти при котором являются инфекционные осложнения, вплоть до развития сепсиса. **Целью** работы явился анализ двух клинических случаев системной склеродермии, вызвавших гибель пациентов. **Материалы и методы.** Представлены результаты аутопсии двух пациентов с диагнозом системной склеродермии: женщины 63 лет и мужчины 59 лет. В каждом случае произведена аутопсия с макроскопическим исследованием всех органов и тканей. Для гистологического исследования в случае 1 были забраны кусочки легких, сердца, печени, почек, кожи, пищевода, тонкой и толстой кишок, правой поясничной мышцы, тел I и III поясничных позвонков; в случае 2 были забраны кусочки легких, сердца, печени, почек, кожи, пищевода, тонкой и толстой кишок, поднижнечелюстной слюнной железы. Использованы окраски гематоксилином и эозином и методом Ван-Гизона. **Заключение.** В случае 1 выявлены изменения органов и тканей в виде склероза дермы, пневмофиброза, эрозивного эзофагита, язвенных дефектов кожи, признаки септикопиемии (абсцессы почек, легкого, левой и правой поясничных мышц, остеомиелита II и III поясничных позвонков), очаговой пневмонии в стадии разрешения. Непосредственной причиной смерти явился сепсис. В случае 2 наблюдались склероз дермы, стенки тонкой кишки, почек, фибринозный перикардит в стадии организации, мелкоочаговый кардиосклероз, внебольничная двусторонняя очаговая пневмония. Непосредственной причиной смерти явилась внебольничная двусторонняя очаговая пневмония. Представленные наблюдения демонстрируют характерную клиническую и гистологическую картину системного склероза и подтверждают приведенные в литературе данные о заболеваемости и смертности больных системным склерозом в результате инфекционных осложнений.

Ключевые слова: системная склеродермия, системный склероз, аутопсийные случаи, инфекционные осложнения, сепсис, пневмония

Для цитирования: Гусева К.А., Гончарова Е.А., Данилова И.А., Антонова И.В. Инфекционные осложнения при системной склеродермии. Анализ двух аутопсийных случаев. *Трансляционная медицина.* 2026;13(1):117–126. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-117-126>; <https://elibrary.ru/LUHTBR>

Infectious complications in systemic scleroderma. Analysis of two autopsy cases

Ksenia A. Guseva, Ekaterina A. Goncharova, Irina A. Danilova,
Irina V. Antonova

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:

Ksenia A. Guseva,
V. A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ksuha.gus@yandex.ru

Abstract

The article presents two autopsy cases of systemic scleroderma that led to the death of patients, as well as a review of the literature on the etiology and pathogenesis of the disease, with a focus on the development of infectious complications in these cases. Scleroderma is a rare connective tissue disorder, and one of the most common causes of death is infectious complications, including sepsis. The aim of this study was to analyze two clinical cases of systemic scleroderma that resulted in the death of patients. Materials and methods. The results of autopsies of two patients with a diagnosis of systemic sclerosis are presented: a 63-year-old woman and a 59-year-old man. In each case, an autopsy was performed with a macroscopic examination of all organs and tissues. For histological examination, in case 1, samples were taken from the lungs, heart, liver, kidneys, skin, esophagus, small and large intestines, right lumbar muscle, and bodies of the I and III lumbar vertebrae; in case 2, samples were taken from the lungs, heart, liver, kidneys, skin, and esophagus.

Keywords: systemic scleroderma, systemic sclerosis, autopsy cases, infection complications, sepsis, pneumonia

For citation: Guseva KA, Goncharova EA, Danilova IA, Antonova IV. Infectious complications in systemic scleroderma. Analysis of two autopsy cases. *Translational Medicine*. 2026;13(1):117–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-1-117-126>; <https://elibrary.ru/LUHTBR>

Введение

Склеродермия — редкое заболевание соединительной ткани, этиология и патогенез которого точно не установлены. Системная склеродермия имеет две формы: лимитированную и диффузную. Для диффузной формы характерно как поражение кожи различных локализаций, так и развитие висцеральной патологии в сочетании с синдромом Рейно; характерным является обнаружение антител к топоизомеразе (Scl 70). Причем наличие последних связано с отягощением заболевания и высоким риском развития фиброза легких [1]. Лимитированная форма характеризуется длительным существованием изолированного синдрома Рейно, ограниченным поражением кожи (лицо, кисти, стопы), поздним развитием CREST-синдрома; характерно выявление антицентромерных антител [2, 3].

Эпидемиология. Показатели распространенности колеблются от 38 до 341 случая на миллион человек,

а показатели заболеваемости варьируются от 8 до 56 новых случаев на миллион человек ежегодно во всем мире [4]. Согласно исследованию Li, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких, поражение сердца, почек и дистальных отделов конечностей связаны с неблагоприятным прогнозом, а перикардиальный выпот и ишемия пальцев являются прогностическими факторами смерти пациентов [5]. Наиболее частыми причинами госпитализации становятся поражения сердечно-сосудистой системы, язва кожи, интерстициальный фиброз легких, а причинами смерти — инфекционные осложнения, вплоть до развития сепсиса [6, 7].

Этиология. Точно неизвестна. В настоящее время считается, что вклад в развитие заболевания делают как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Исследования в семьях со склеродермией подтверждают вовлечение генетической области главного комплекса гистосовместимости, генов,

кодирующих человеческий лейкоцитарный антиген, включая HLA DRB1*1104, DQA1*0501 и DQB1*0301.

Целью настоящей работы является анализ двух клинических случаев системной склеродермии, приведших к гибели пациентов, с упором на аутопсию.

Материалы и методы

Проанализированы две истории болезни пациентов с диагнозом системной склеродермии, приведшей к смерти: женщины 63 лет и мужчины 59 лет, с упором на аутопсию: проведена макроскопическая и микроскопическая оценка тканей и органов умерших больных. Для гистологического исследования в случае 1 были забраны кусочки легких, сердца, печени, почек, кожи, пищевода, тонкой и толстой кишок, правой поясничной мышцы, тел I и III поясничных позвонков; в случае 2 были забраны кусочки легких, сердца, печени, почек, кожи, пищевода, тонкой и толстой кишок, поднижнечелюстной слюнной железы. Использованы окраски гематоксилином и эозином и методом Ван-Гизона.

Случай 1

Анамнез и течение заболевания. Женщина, 63 года. С 2019 по 2022 гг. наблюдалась амбулаторно по месту жительства с предположительным диагнозом синдрома Рейно, проявляющимся в побелении пальцев в ответ на воздействие холода, болями в пальцах кистей с постепенным нарастанием интенсивности болей, присоединением изменений ногтей и уплотнением кожи на пальцах кистей, появлением язвенных дефектов на пальцах кистей и лодыжках, присоединением немотивированного снижения массы тела на 5 кг. В январе 2022 г. был установлен диагноз системной склеродермии, диффузной формы с основными симптомами в виде уплотнения кожи и язвенных дефектов на лодыжках и кистях с тенденцией к увеличению их количества и рецидивирующими присоединениями инфекции, остеолита V пальца справа с присоединением инфекции и развитием гнойного остеомиелита, потребовавшего ампутации V пальца; дополнительными симптомами в виде общей слабости, головной боли. Проводилась терапия метипредом, Д-пеницилламином, пентоксифиллином, алпростадилем без особого эффекта. Периодически осуществлялось стационарное лечение, терапия циклофосфамидом без устойчивой положительной динамики. С конца июля 2023 г. пациентка отметила ухудшение состояния: основные симптомы включали в себя множественные язвенные дефекты кожи в области верхних конечностей и крестца; дополнительные симптомы заключались в нарастании общей слабости, головной боли, с чем пациентка поступила в отделение ревматологии ФГБУ

«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. При поступлении обращали на себя внимание повышение уровня воспалительных маркеров, множественные язвенные дефекты кожи в области верхних конечностей и крестца, с которых выполнялись неоднократные посевы отделяемого с высевом *Staphylococcus aureus*, посевы крови с обнаружением грамположительной флоры, посевы бронхоальвеолярной жидкости с обнаружением *Acinetobacter baumannii*. В ходе госпитализации отмечалась отрицательная динамика в виде присоединения двусторонней полисегментарной пневмонии, формирования абсцесса левой поясничной мышцы, остеомиелита поясничных позвонков. Пациентке проводилась комплексная, в том числе антибактериальная, терапия, выполнено оперативное вмешательство в объеме вскрытия и санации абсцесса поясничной мышцы. Несмотря на проведенное лечение, пациентка умерла в условиях стационара на фоне инфекционных осложнений и декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Труп был доставлен в патологоанатомическое отделение со следующим заключительным клиническим диагнозом.

Основное заболевание: Сепсис. Инфекция мягких тканей. Хронический остеомиелит (гнойный артрит проксимального межфалангового сустава 5 пальца правой кисти, свищевая форма, остеомиелит проксимальной фаланги 5 пальца правой кисти, гнойный артрит проксимального межфалангового сустава 3 пальца левой кисти, остеомиелит головки проксимальной фаланги 3 пальца левой кисти, гнойный артрит 2 и 4 межфаланговых суставов левой кисти, 2 проксимального межфалангового сустава правой кисти, остеомиелит проксимальной фаланги 2 пальца правой кисти. Трофическая язва в области правого лучезапястного сустава в стадии заживления). Остеомиелит позвонков. Неоднократные оперативные вмешательства по поводу инфекций мягких тканей в анамнезе. Инфекция кровотока, вызванная *Staphylococcus aureus* от мая 2023 г. Остеомиелит костей предплечья слева? Некротический миозит. Абсцесс левой поясничной мышцы. 26.07.2023. Вскрытие, санация, дренирование абсцесса левой поясничной мышцы. Кровотечение в области послеоперационной раны от 26.07.2023. Ревизия послеоперационной раны, санация и тампонирование забрюшинного пространства от 26.07.2023. 29.07.2023. Формирование временной трахеостомы. Абсцесс правой поясничной мышцы? Внеплевральное образование мягких тканей грудной клетки (абсцесс?) 04.08.2023. Удаление тампонов из левого забрюшинного пространства. Ревизия, дренирование правого забрюшинного пространства. Абсцесс левого легкого?

Конкурирующий: Системная склеродермия, диффузная форма, с поражением кожи (склеродактилия,

склеродермия), сосудов (синдром Рейно, легочная гипертензия, васкулит?), пищевода (эзофагит), суставов (артралгии), активность 3. Счет Роднана 18.

Осложнения заболевания: Неоднократные оперативные вмешательства по поводу гнойного артрита проксимального межфалангового сустава 5 пальца правой кисти, свищевая форма, остеомиелита проксимальной фаланги 5 пальца правой кисти, гнойного артрита проксимального межфалангового сустава 3 пальца левой кисти, остеомиелита головки проксимальной фаланги 3 пальца левой кисти, гнойного артрита 2 и 4 межфаланговых суставов левой кисти, 2 проксимального межфалангового сустава правой кисти, остеомиелита проксимальной фаланги 2 пальца правой кисти. Трофическая язва в области правого лучезапястного сустава в стадии заживления. Инфекция кровотока, вызванная *Staphylococcus aureus* от 17.07.2023. Язвенный дефект в области левого лучезапястного сустава, инфицированный *Staphylococcus aureus*. Остеомиелит костей предплечья слева? Геморрагический синдром. Аспирационная пневмония от 15.07.2023. Аспирация желудочным

содержимым. Двусторонний очаговый гнойный эндобронхит. Пролежень 3–4 степени крестца.

При наружном осмотре трупа обращала на себя внимание сухость кожных покровов, с выраженным их шелушением в области предплечий и обеих кистей, наличием множественных язвенных дефектов в области правого лучезапястного сустава; левого лучезапястного сустава; пролежневых дефектов: в левой пяточной области, в области крестца, волдырей в области медиальной поверхности правого бедра с желтовато-красным жидким содержимым, язвенного дефекта в проекции проксимального межфалангового сустава 2 пальца левой кисти. При гистологическом исследовании кожи были выявлены: эпидермис с очаговым акантозом и очаговым некрозом с крупноочаговой умеренно выраженной нейтрофильной инфильтрацией, интенсивный склероз дермы за счет грубых зрелых коллагеновых волокон, лимфоцитарный продуктивный васкулит, периваскулярная лимфоплазмоцитарная инфильтрация сосочкового слоя дермы с примесью нейтрофильных лейкоцитов и отложениями фибрина (рис. 1, А, Б).

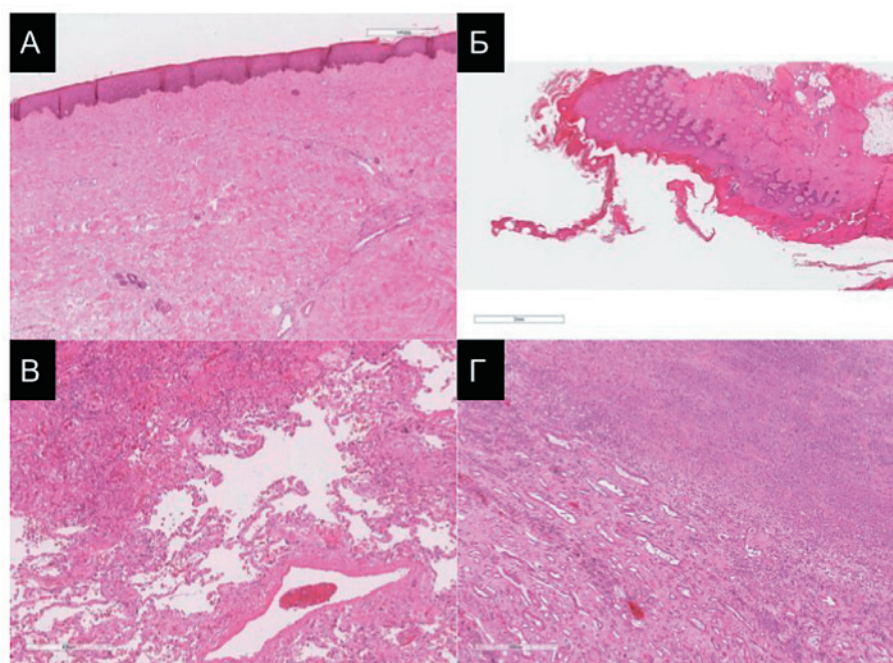


Рис. 1. Гистологическое исследование случая 1:

А. Кожа: склероз дермы, лимфоцитарный васкулит; $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином; *Б.* Кожа: очаговый акантоз; $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином; *В.* Легкое: дистелектазы легочной паренхимы, утолщение межальвеолярных перегородок с очаговым пневмофиброзом; $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином; *Г.* Почка: острый абсцесс; $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Histological examination of case 1:

A. Skin: dermal sclerosis, lymphocytic vasculitis; $\times 200$, hematoxylin and eosin staining; *B.* Skin: focal acanthosis; $\times 200$, hematoxylin and eosin staining; *B.* Lung: pulmonary parenchymal distelectasis, thickening of interalveolar septa with focal pneumofibrosis; $\times 200$, H&E stain; *Г.* Kidney: acute abscess; $\times 200$, H&E stain

При внешнем осмотре ткань легких на разрезе была темно-красная, с поверхности среза стекала жидкая кровь и пенящаяся жидкость, из просвета бронхов выделялись светло-желтые сливкообразные массы. На задней поверхности нижней доли левого легкого ближе к корню отмечался крупный очаг расплавления паренхимы кашицеобразной консистенции размерами 10,0x5,5x1,5 см, прилегающий к стенке аорты с формированием плотных серых спаек. Микроскопически крупные поля дистелектазов легочной паренхимы, диффузное утолщение межальвеолярных перегородок с очаговым пневмофиброзом, множественные обширные внутриальвеолярные кровоизлияния. Также в просвете альвеол определялись отечная жидкость, обилие макрофагов, фибрин и малочисленные нейтрофильные лейкоциты с перифокальным скоплением фибробластов. Стенки сосудов всех калибров были утолщены за счет фиброза меди. В нижней доле левого легкого отмечалось формирование полости, заполненной тканевым детритом с обилием нейтрофильных лейкоцитов и крупноочаговым кровоизлиянием с формированием гематомы (рис. 1, В).

При макроскопическом исследовании слизистая пищевода была синюшно-розовая, тусклая, на 80 % площади слизистой оболочки определялись множественные эрозивные дефекты с нитевидными серовато-белыми наложениями; в просвете было геморрагическое содержимое. При гистологическом исследовании определялся некроз слизистой оболочки, распространяющийся до подслизистой основы, с обильными наложениями фибрина на поверхности, выраженной полиморфноклеточной инфильтрацией, представленной гистиоцитами, лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами, с очагами геморрагического пропитывания.

При внешнем осмотре тканей почек, левой и правой поясничных мышц обращало внимание наличие мелких бело-желтых очагов со светло-желтым сливкообразным содержимым. При гистологическом исследовании данных очагов были верифицированы острые абсцессы (рис. 1, Г).

При внешнем осмотре II и III поясничных позвонков в области тел были светло-желтые сливкообразные массы. При гистологическом исследовании обнаруживались поля некроза с нейтрофильной инфильтрацией.

Основным заболеванием являлся прогрессирующий системный склероз: системная склеродермия, диффузная форма, быстро прогрессирующее течение с поражением кожи (склероз дермы), сосудов (васкулит сосудов), легких (легочная гипертензия, пневмофиброз), желудочно-кишечного тракта (эрозивный эзофагит). Осложнениями являлись: множественные

язвенные дефекты кожи, пролежень креста 3 стадии, сепсис: септикопиемия (абсцессы почек, абсцесс нижней доли левого легкого, подострый абсцесс левой поясничной мышцы, абсцесс правой поясничной мышцы, острый остеомиелит II и III поясничных позвонков), очаговая пневмония в стадии разрешения. Непосредственной причиной смерти явился сепсис в форме септикопиемии.

Случай 2

Анамнез и течение заболевания. Пациент, мужчина, 59 лет. Осенью 2023 г. отметил уплотнение кожи рук, нарастающие отеки голеней, одышку при физических нагрузках, общую слабость, немотивированное снижение массы тела. 31.01.2024 консультирован ревматологом, госпитализирован в отделение ревматологии по месту жительства, установлен диагноз системной склеродермии, Scl-70++++. В течение госпитализации развился гидроторакс, потребовавший дренирования правой плевральной полости, острое повреждение почек, потребовавшее проведения гемодиализа, который в дальнейшем выполнялся на постоянной основе 3 раза в неделю. В связи с верификацией диагноза получал терапию преднизолоном, пульс-терапию метилпреднизолоном, циклофосфамидом. Поступил в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с целью обсуждения дальнейшей тактики лечения. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, циклофосфаном, был введен сарилумаб (ингибитор биологических эффектов интерлейкина-6, генно-инженерный биологический препарат). На фоне проводимой терапии состояние без устойчивой положительной динамики, отмечалось развитие лейкопении с нарастанием острофазовых показателей, развитие двусторонней пневмонии, антибиотикоассоциированного мукозита, которые корректировались медикаментозно. После одного из сеансов гемодиализа развилась гипотензия, потребовавшая перевода в отделение реанимации. В дальнейшем наступила биологическая смерть в результате остановки сердечной деятельности и декомпенсации острой сердечной недостаточности. Труп поступил в патологоанатомическое отделение со следующим заключительным клиническим диагнозом.

Основное заболевание: Быстро прогрессирующая системная склеродермия, диффузная форма, острое течение, с поражением кожи (склеродерма), сосудов (3-фазный синдром Рейно, дигитальный васкулит), легких (интерстициальное поражение легких), почек (склеродермическая почка?), иммунологическими нарушениями (Scl-70+++), активность высокая (счет Роднана 51). Болезнь Шегрена с поражением слюнных желез (ксеростомия), глаз (ксероофтальмия), серозных

оболочек (перикардит, плеврит), иммунологическими нарушениями (гипергамма, SS-A +, Ro-52 ++, гипокомплементемия, РФ +), высокая степень активности.

Осложнение: Агранулоцитоз от 30.04.2024. Инфекционно-токсический шок от 02.05.2024. Инфекция кровотока? Острое почечное повреждение от 16.02.2024. Гемодиализ на перманентном катетере. Артериальная гипертензия 3 степени РССО4. Двусторонняя внутрибольничная пневмония (без выявленного возбудителя), дыхательная недостаточность 1. Белково-энергетическая недостаточность в стадии кахексии. А/б ассоциированный колит. Кандидозный мукозит 2 степени. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение?

При внешнем осмотре обращало внимание истончение кожи и подкожной жировой клетчатки. При гистологическом исследовании отмечалась атрофия эпидермиса и придатков кожи, выраженный фиброз дермы со слиянием и гомогенизацией коллагеновых пучков (рис. 2, А).

Отмечалось наличие асцита (400 мл), гидроторакса (по 300 мл с двух сторон).

При осмотре органов дыхания обращало внимание наличие серых легко снимаемых нитчатых наложений на плевре, неоднородность ткани с чередованием красных и темно-красных участков, стекание с поверхности разреза пенистой красной жидкости, выделение из сегментарных бронхов сливкообразного, мутного, вязкого содержимого. При гистологическом исследовании обнаружены разрывы и булавовидные утолщения стенок альвеол, очаги скудной нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации, периваскулярный фиброз, скопление гемосидерофагов.

Масса обеих почек была 216 г (при норме 250–400 г), поверхность их была гладкой. При гистологическом исследовании обращало на себя внимание: склерозирование до 50 % клубочков, уменьшение числа проксимальных и дистальных канальцев, выраженный фиброз стромы коркового и мозгового вещества, сосуды с пролиферирующим эндотелием интимы, циркулярным склерозом внутреннего слоя и узким просветом с изменением стенки артерий по типу «кожицы лука» (рис. 2, Б, В).

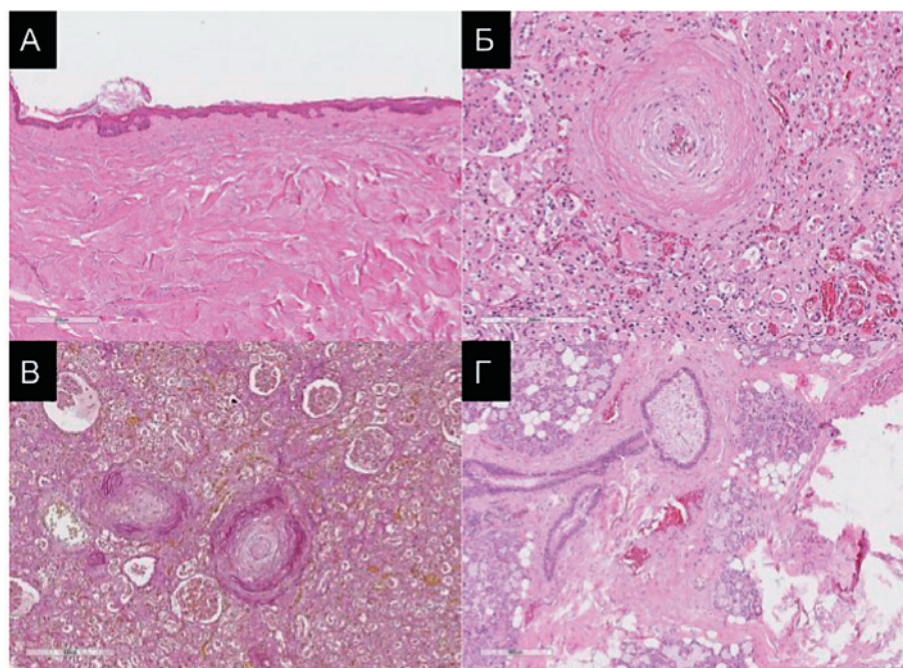


Рис. 2. Гистологическое исследование случая 2:

А. Кожа: атрофированный эпидермис; x200, окраска гематоксилином и эозином; Б. Почка: изменение стенки артериолы по типу «кожицы лука»; x300, окраска гематоксилином и эозином; В. Почка: изменение стенки артериолы по типу «кожицы лука»; x200, окраска по Ван-Гизону; Г. Поднижнечелюстная слюнная железа: перидуктальный фиброз; x200, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Histological examination of case 2:

А. Skin: atrophic epidermis; x200, hematoxylin and eosin staining; Б. Kidney: onion-skin-like change in the arteriole wall; x300, hematoxylin and eosin staining; В. Kidney: onion-skin-like change in the arteriole wall; x200, Van Gieson staining; Г. Submandibular salivary gland: periductal fibrosis; x200, hematoxylin and eosin staining

Кроме того, наблюдались характерные для системного склероза изменения при гистологическом исследовании поднижнечелюстной слюнной железы в виде перидуктального фиброза, очагового фиброза стромы, очагового липоматоза стромы (рис. 2, Г).

Также отмечался фиброз подслизистой основы тонкой кишки.

На основании вышеперечисленных данных был выставлен патологоанатомический диагноз: Системная склеродермия, диффузная форма, прогрессирующее течение; диффузный склероз и утолщение дермы, атрофия эпителия, склероз стенки тонкой кишки, склеродермические почки (масса почек 216 г), фибринозный перикардит в стадии организации, мелкоочаговый кардиосклероз, дистрофия паренхиматозных органов. Осложнения основного заболевания: Острая и хроническая сердечная недостаточность. Внебольничная двусторонняя очаговая пневмония. Фибринозный плеврит. Непосредственной причиной смерти явилась внебольничная двусторонняя очаговая пневмония.

Обсуждение

Наряду с поражениями и нарушениями функционирования внутренних органов (сердца и сосудов, легких, почек, органов желудочно-кишечного тракта), которые в конечном счете приводят к смерти, важнейшим смертельным осложнением при склеродермии является присоединение инфекции.

Смертельные осложнения, обусловленные поражениями внутренних органов, могут быть связаны с интерстициальным фиброзом легких с прогрессирующим нарастанием дыхательной недостаточности, развитием легочной гипертензии [8], поражением почек с развитием склеродермического почечного криза или прогрессирующим снижением функции почек с развитием их недостаточности [9], возникновением некоронарогенных инфарктов, прогрессирующей хронической сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца [10].

На развитие и неблагоприятное течение инфекционных осложнений вплоть до летального исхода при системной склеродермии влияют следующие патогенетические аспекты:

- иммунологические нарушения, проявляющиеся в уменьшении количества Т-киллеров, НК-клеток [11], их фенотипических аномалиях [12]; дисбалансе цитокинов Т-хелперов 1 и 2 типов (Th1/Th2) с преобладанием профиля Th2 [2]; фенотипических аномалиях и нарушении активации В-клеток памяти с развитием дисбаланса в соотношении активированных В-клеток памяти, способных к ответу на ранне встречающиеся инфекции и способных к выработке аутоантител с преобладанием последних [13];

- использование в лечении системной склеродермии глюкокортикостероидных, цитостатических препаратов направлено на подавление иммунных реакций и может способствовать не только подавлению аутоиммунных реакций и хронического воспаления, но и развитию оппортунистических инфекций, недостаточному иммунному ответу на возбудителей, попадающих из окружающей среды;

- процессы, ведущие к системному склерозу многих органов, в частности почек, легких и сердца, делают их менее устойчивыми к воздействию неблагоприятных факторов, в частности инфекционных агентов [6]. В пораженных органах в результате аутоиммунных процессов непрерывно поддерживается воспаление, что не благоприятствует скорейшему излечению от инфекционных процессов;

- поражение сосудов при склеродермии также может усугублять и увеличивать длительность инфекций в связи с нарушением трофики тканей и хронической гипоксией. Поражение сосудов связано с активацией эндотелия, который начинает экспрессировать молекулы адгезии в большом количестве, что приводит к активации тромбоцитов и каскадов свертывания крови;

- в аспекте развития пневмонии и инфекций верхних дыхательных путей важным является также поражение пищевода. Согласно данным литературы, доля аспирации была почти двухкратной среди пациентов с дисфункцией пищевода. Кроме того, отмечается связь между смертностью и аспирацией [14], которая, по всей вероятности, является одним из патогенетических факторов в развитии пневмонии;

- также одной из особенностей, предрасполагающей к повышению смертности при системной склеродермии в целом и от инфекционных осложнений в частности, является наличие антител к топтоизомеразе I. Данные антитела, как считается, присутствуют почти исключительно при системном склерозе, и предполагается, что их наличие ассоциировано с более тяжелым течением системного склероза, а также их уровень коррелирует с активностью заболевания [15];

- язвенные дефекты также способствуют возникновению инфекционных осложнений, являясь благоприятной средой для жизни многих микроорганизмов. Среди патогенных бактерий, выделенных из гнойно-некротических очагов у пациентов с системной склеродермией, чаще встречались *Staphylococcus aureus*, кишечные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Поражение мягких тканей может приводить к развитию контактного остеомиелита, значительно ухудшая течение и прогноз заболевания [16, 17].

Согласно данным литературы, среди причин госпитализации у больных с системным склерозом преобладают инфекционные осложнения, в частности сепсис с неуточненным микроорганизмом, пневмония. Также частыми причинами для госпитализации являются острая почечная недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания. При этом умирает в больнице около 4,5 % госпитализированных пациентов с основным или вторичным диагнозом системной склеродермии. Пять наиболее распространенных диагнозов, которые устанавливались в качестве основного заболевания и которые привели к внутрибольничной смерти, это сепсис, острая и хроническая дыхательная недостаточность, связанная с различными причинами, поражение легких в результате системного склероза, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек.

Таким образом, анализ литературы показывает, что первые позиции в госпитализации и смертности больных склеродермией принадлежат инфекционным осложнениям: на их долю приходится 28 % всех внутрибольничных смертей и 10,9 % причин госпитализаций в целом. Среди них преобладают оппортунистические инфекции кожи и мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей, пневмония и сепсис [6]. Приведенные выше клинические случаи являются хорошей иллюстрацией системной склеродермии с инфекционными осложнениями, сыгравшими роль в развитии летального исхода.

Заключение

Предоставленные наблюдения демонстрируют характерную как клиническую, так и гистологическую картину системного склероза, а также подтверждают приведенные в литературе данные о заболеваемости и смертности пациентов с системным склерозом в результате инфекционных осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 11-25 от 24.11.2025 г.). Протокол исследования и используемые материалы соответствуют требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в действующей редакции), Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ст. 13, 67) и национального стандарта РФ ГОСТ Р

52379-2005 «Надлежащая клиническая практика». / The study was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 11-25 dated 24.11.2025). / The study protocol and materials comply with the principles of the Declaration of Helsinki (current version), the requirements of Russian Federal Law No. 323-FZ “On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation” (Articles 13, 67), and the National Standard GOST R 52379-2005 “Good Clinical Practice”.

Вся информация о пациентах полностью анонимизирована. В рукописи не содержатся данные, позволяющие идентифицировать личность умерших. В связи с ретроспективным анализом анонимизированного аутопсийного материала и данных историй болезни Локальный этический комитет счел необязательным получение информированного согласия родственников. / All patient data have been fully anonymized; the manuscript contains no identifiable personal information. Because this is a retrospective analysis of anonymized autopsy material, the Local Ethics Committee waived the requirement for informed consent from relatives.

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

Список источников / References

1. Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401(10373):304–318. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01692-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01692-0)
2. Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic sclerosis (scleroderma). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Шостак Н. А., Клименко А. А. Системная склеродермия: современная классификация и методы лечения. *Лечебное дело*. 2009;4:1–12.
Shostak NA, Klimenko AA. Systemic sclerosis: actual classification and management. *Medical practice*. 2009;4:1–12 (In Russ).
4. Ingegnoli F, Ugi N, Mihai S. Update on the epidemiology, risk factors and outcomes of systemic sclerosis. *Best Practice & research: clinical rheumatology*. 2018;32(2):223–240. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.005>
5. Li X, Qian YQ, Liu N, et al. Survival rate, causes of death, and risk factors in systemic sclerosis: a large cohort study. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(11):3051–3056. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4291-z>
6. Potera J, Manadan AM. Reasons for hospitalization and in-hospital mortality in adults with systemic sclerosis: Analysis of the National Inpatient Sample. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2022;7(3):189–196. <https://doi.org/10.1177/23971983221083225>
7. Shenavandeh S, Naseri R. Assessment of hospitalization and mortality of scleroderma in-patients: a thirteen-year

study. *Reumatologia*. 2017;55(4):163–168. <https://doi.org/10.5114/reum.2017.69776>

8. Войцеховский В. В., Гоборов Н. Д., Погребная М. В. и др. Поражение легких при системной склеродермии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;70:83–92. https://doi.org/10.12737/article_5c12717d12a437.30758301

Voytsekhovskiy VV, Goborov ND, Pogrebnaya MV, et al. Lung damage in systemic scleroderma. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2018;70:83–92 (In Russ.). https://doi.org/10.12737/article_5c12717d12a437.30758301

9. Булавко Я. Э., Тимофеев Е. В., Алкак К. Д. Ю., Исаков В. А. Склеродермическая нефропатия: нерешенные проблемы. *Juvenis scientia*. 2021;7(5):5–18.

Bulavko YaE, Timofeev EV, Alkak KDYu, Isakov VA. Scleroderma Nephropathy: Unresolved Issues. *Juvenis scientia*. 2021;7(5):5–18 (In Russ.).

10. Györfi AH, Filla T, Polzin A, et al. EUSTAR collaborators. Evaluation of systemic sclerosis primary heart involvement and chronic heart failure in the European scleroderma trials and research cohort. *Journal of the American Heart Association*. 2025;14(5):e036730. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.036730>

11. Frieri M, Angadi C, Paolano A, et al. Altered T cell subpopulations and lymphocytes expressing natural killer cell phenotypes in patients with progressive systemic sclerosis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1991;87(4):773–779. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(91\)90121-4](https://doi.org/10.1016/0091-6749(91)90121-4)

12. Almeida I, Silva SV, Fonseca AR, et al. T and NK cell phenotypic abnormalities in systemic sclerosis: a cohort study and a comprehensive literature review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2015;49(3):347–369. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8505-8>

13. Simon D, Balogh P, Bognár A, et al. Reduced non-switched memory B cell subsets cause imbalance in B cell repertoire in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016;100(5):30–36.

14. Ram Poudel D, George M, Dhital R, et al. Mortality, length of stay and cost of hospitalization among patients with systemic sclerosis: results from the National Inpatient Sample. *Rheumatology*. 2018;9:1611–1622. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key150>

15. Czömpöly T, Simon D, Czirják L, Németh P. Anti-topoisomerase I autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 2009;8(8):692–696. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.018>

16. Липатов К. В., Гостищев В. К., Асатрян А. Г. и др. Хирургическое лечение обширного гнойно-некротического поражения мягких тканей нижней конечности у пациентки с системной склеродермией. *Новости хирургии*. 2019;27(6):716–722. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.6.716>

Lipatov KV, Gostishchev VK, Asatryan AG, et al. Surgical treatment of the lower extremity extensive purulent and necrotic soft tissue lesions in a patient with systemic scleroderma. *Surgery news*. 2019;27(6):716–722 (In Russ.). <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2019.6.716>

17. Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M, et al. Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers. *Clinical Rheumatology*. 2013;32(5):623–27. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2161-7>

Информация об авторах:

Гусева Ксения Алексеевна — аспирант кафедры патологической анатомии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-патологоанатом, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», центр амбулаторной онкологической помощи, Санкт-Петербург, Россия, kсуha.gus@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4477-9128>;

Гончарова Екатерина Андреевна — врач-патологоанатом, ФГБУН «Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН», Санкт-Петербург, Россия, goncharova_ea@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4856-7976>;

Данилова Ирина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии с клиникой, врач-патологоанатом высшей категории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, danilova_ia@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0865-5936>;

Антонова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с клиникой, врач-патологоанатом высшей категории, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, antonova_iv@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0996-4119>.

Вклад авторов:

Гусева К. А. — концепция и дизайн, сбор материалов, анализ и интерпретация данных, процедура аутопсии, подготовка статьи; Гончарова Е. А. — концепция и дизайн, сбор материалов, анализ и интерпретация данных, процедура аутопсии; Данилова И. А. — концепция и дизайн, утверждение окончательного варианта рукописи от имени всех авторов; Антонова И. В. — концепция и дизайн, утверждение окончательного варианта рукописи от имени всех авторов, руководство.

Authors information:

Ksenia A. Guseva — Postgraduate student of the Department of Pathological Anatomy with a clinic of the V. A. Almazov NMRC, Pathologist of the State Budgetary Institution LOKB, Centre for outpatient oncological care, St. Petersburg, Russia, kсуha.gus@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4477-9128>;

Ekaterina A. Goncharova — Pathologist, St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia, goncharova_ea@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4856-7976>;

Irina A. Danilova — MD, DSc, Professor, Professor of the department of pathological anatomy with a clinic, pathologist

of the highest category, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, Russiadanilova_ia@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0865-5936>;

Irina V. Antonova — MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the department of pathological anatomy with a clinic, pathologist of the highest category, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, antonova_iv@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0996-4119>.

Contribution of the authors:

Guseva K. A. — concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, autopsy procedure, article

preparation; Goncharova E. A. — concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, autopsy procedure; Danilova I. A. — concept and design, approved the final version of the manuscript on behalf of all authors; Antonova I. V. — concept and design, approved the final version of the manuscript on behalf of all authors, management.

Поступила в редакцию / Received: 23.07.2024

Принята к публикации / Accepted: 27.02.2026
