

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

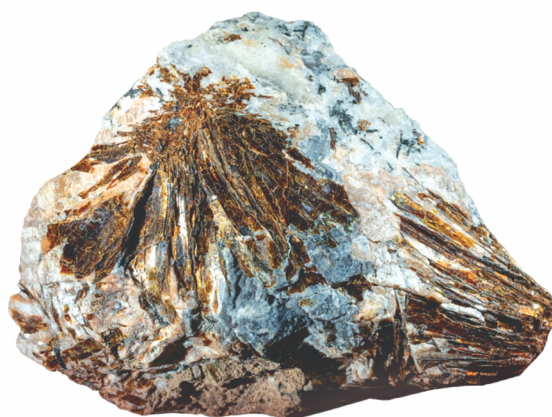
2026, том 15, № 3

Восточная
Европа

Laboratory Diagnostics Eastern Europe

International Scientific Journal

2026 Volume 15 Number 3



Астрофиллит – минерал магматического происхождения из класса силикатов. Греческое слово *άστρον* («звезда») неслучайно закреплено в его названии, поскольку в породе, кроме всего прочего, включены эффектные звездчатые агрегаты, что весьма ценится коллекционерами. Месторождения астрофиллита расположены в Гренландии, Норвегии и США, однако лучшие его экземпляры были найдены в Хибинских горах на Кольском полуострове (Мурманская область, Российская Федерация).

ISSN 2226-5392 (Print)
ISSN 2522-137X (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Восточная
Европа

International Scientific Journal

Laboratory Diagnostics Eastern Europe

LABORATORNAYA DIAGNOSTIKA VOSTOCHNAYA EVROPA

lab.recipe.by

2026, том 15, № 3

2026 Volume 15 Number 3

Основан в 2011 г.

Founded in 2011

Беларусь

Belarus

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
2 декабря 2011 г.
Регистрационное свидетельство № 1496

The journal is registered

by the Ministry of information of the Republic of Belarus
on December 2, 2011
Registration certificate No. 1496

Учредитель

УП «Профессиональные издания»

Founder

UE "Professional Editions"

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко
Заместитель директора А.В. Жабинский
Начальник отдела рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Заведующий редакционно-корректорским бюро А.В. Лейман
Технический редактор Д.В. Нужин

Editorial office:

Director L. Evtushenko
Deputy director A. Zhabinski
Head of advertising and marketing department M. Koval
Head of the editorial and proofreading bureau A. Leiman
Technical editor D. Nuzhin

Адрес:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: lab@recipe.by

Address:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3,
Minsk, 220040, Republic of Belarus
Phone: +375 17 322-16-59
e-mail: lab@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь):
индивидуальный индекс – 01389, ведомственный индекс – 013892

Subscription

In the catalog of the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus):
individual index – 01389, departmental index – 013892

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Лобалпресс»

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

Электронная версия журнала доступна на сайте lab.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

The electronic version of the journal is available on lab.recipe.by,
on the Scientific electronic library eLibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Подписано в печать: 24.08.2026
Формат 70×100 1/16 (165×240 mm)
Печать офсетная
Тираж 1000 экз.
Заказ №

Sent for the press: 24.08.2026
Format 70×100 1/16 (165×240 mm)
Litho
Circulation is 1000 copies
Order No.

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл.Свободы, 23, каб 94, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

Printed in printing house

© «Лабораторная диагностика Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2026
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2026

© "Laboratory Diagnostics Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.
© UE "Professional Editions", 2026
© Design and decor of UE "Professional Editions", 2026

Главные редакторы:

Камышников Владимир Семенович,
д.м.н., проф. (Беларусь)

Припутневич Татьяна Валерьевна,

д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии
Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова,
главный внештатный специалист по медицинской микробиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия)

Редакционная коллегия:

Алехнович Л.И., к.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Алиева Е.В., д.м.н., доц., Центр подготовки медицинских микробиологов Российской медицинской академии непрерывного
профессионального образования (Москва, Россия)
Аниско Л.А., к.м.н., Городская клиническая инфекционная больница (Минск, Беларусь)
Батуревич Л.В., к.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Беляев С.А., Белорусское общество лабораторной медицины (Минск, Беларусь)
Вавилова Т.В., д.м.н., проф., Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)
Вергун О.М., к.б.н., доц., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Владимирская Т.Э., к.б.н., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Гордеев А.Б., к.б.н., Институт микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Национального медицинского
исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)
Гусина Н.Б., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Минск, Беларусь)
Державец Л.А., д.б.н., Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)
Долгов В.В., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Доценко Э.А., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Дубровский А.Ч., к.м.н., Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)
Иванец Т.Ю., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)
Ильина Е.Н., д.б.н., проф., чл.-корр. РАН, Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Москва, Россия)
Кафарская Л.И., д.м.н., проф., Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Коломиец Н.Д., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Кольцов И.П., к.м.н., доц., Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск, Россия)
Конева Н.Ю., д.б.н., проф., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (Витебск, Беларусь)
Кочетов А.Г., д.м.н., Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Кречетова Л.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)
Кузьменко А.Т., к.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Лелевич В.В., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Лялюков С.А., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Манаева Н.А., к.б.н., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Новикова И.А., д.м.н., проф., Гомельский государственный медицинский университет (Гомель, Беларусь)
Потапнев М.П., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий (Минск, Беларусь)
Прохорова В.И., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
имени Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)
Ребриков Д.В., д.б.н., проф., проф. РАН, Институт трансляционной медицины Национального медицинского
исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)
Смолякова Р.М., д.б.н., проф., Минский областной клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны
имени П.М. Машерова (Минск, Беларусь)
Степаненко И.С., д.м.н., доц., Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Таганович А.Д., д.м.н., проф., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Трофимов Д.Ю., д.б.н., проф., чл.-корр. РАН, Институт репродуктивной генетики Национального медицинского
исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Рецензируемое издание

Включено в базы данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, РИНЦ.

Включено в перечни Высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Российской Федерации.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Восточная
Европа

International Scientific Journal

Laboratory Diagnostics Eastern Europe

LABORATORNAYA DIAGNOSTIKA VOSTOCHNAYA EVROPA

lab.recipe-russia.ru

2026, том 15, № 3

2026 Volume 15 Number 3

Основан в 2011 г.

Founded in 2011

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 25 августа 2023 г.
Реестровая запись ПИ № ФС77-85799

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор Т.В. Припутневич

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н, с.п. Катынское,
п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 515923
e-mail: lab@recipe.by

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте lab.recipe-russia.ru,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 24.08.2026
Дата выхода в свет: 04.09.2026
Формат 70×100 ¹/₁₆ (165×240 мм)
Печать офсетная
Тираж 3000 экз.
Заказ №
16+

Журнал выходит один раз в три месяца
Цена свободная

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл.Свободы, 23, каб 94, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Лабораторная диагностика Восточная Европа»

Авторские права защищены.

Любое воспроизведение материалов издания возможно
только с обязательной ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2026

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on August 25, 2023
Registry entry ПИ No. ФС77-85799

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief T. Priputnevich

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district,
rural settlement Katynskoye, Avtozemzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 515923
e-mail: lab@recipe.by

Subscription

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krievitiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on lab.recipe-russia.ru,
on the Scientific electronic library eLibrary.ru, in the East View database,
in the electronic library system IPRbooks

Sent for the press: 24.08.2026
Release date: 04.09.2026
Format 70×100 ¹/₁₆ (165×240 mm)
Litho
Circulation is 3000 copies
Order No.
16+

The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Printed in printing house

© "Laboratory Diagnostics Eastern Europe"

Copyright is protected.

Any reproduction of materials of the edition is possible only
with an obligatory reference to the source.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2026

Editors-in-Chief:

Vladimir S. Kamyshnikov,
Dr. of Med. Sci., Prof. (Belarus)

Tatiana V. Priputnevich,

Dr. of Med. Sci., Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Head Specialist in Medical Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia)

Editorial Board:

Alekhnovich L., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Alieva E., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Center for Training of Medical Microbiologists of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Anisko L., Cand. of Med. Sci., City Clinical Infectious Diseases Hospital (Minsk, Belarus)

Baturevich L., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Beliaev S., Belarusian Society of Laboratory Medicine (Minsk, Belarus)

Derzhavets L., Dr. of Biol. Sci., N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Dolgov V., Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Dotsenko E., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Dubrovsky A., Cand. of Med. Sci., N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Gordeev A., Cand. of Biol. Sci., Institute of Microbiology, Antimicrobial Therapy and Epidemiology of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Gusina N., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" (Minsk, Belarus)

Ilina E., Dr. of Biol. Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Research Institute for Systems Biology and Medicine of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia)

Ivanets T., Dr. of Med. Sci., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kafarskaya L., Dr. of Med. Sci., Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Kochetov A., Dr. of Med. Sci., Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) (Moscow, Russia)

Kolomiets N., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Koltsov I., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Konevalova N., Dr. of Biol. Sci., Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Krechetova L., Dr. of Med. Sci., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kuzmenko A., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Lelevich V., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Lyalikov S., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)

Manaeva N., Cand. of Biol. Sci., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Novikova I., Dr. of Med. Sci., Prof., Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Potapnev M., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnology (Minsk, Belarus)

Prokhorova V., Dr. of Med. Sci., Prof., N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Rebrikov D., Dr. of Biol. Sci., Prof., Prof. of RAS, Institute of Translational Medicine of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Smolyakova R., Dr. of Biol. Sci., Prof., Minsk Regional Clinical Hospital for Disabled Veterans of the Great Patriotic War named after P.M. Masharov (Minsk, Belarus)

Stepanenko I., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Taganovich A., Dr. of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Trofimov D., Dr. of Biol. Sci., Prof., Corresponding Member of RAS, Institute of Reproductive Genetics of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Vavilova T., Dr. of Med. Sci., Prof., Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia)

Vergun O., Cand. of Biol. Sci., Assoc. Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Vladimirskaia T., Cand. of Biol. Sci., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Peer-Reviewed Edition

Included in the databases Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, RSCI.

Included in the lists of the Higher Attestation Commissions of the Republic of Belarus and the Russian Federation.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "As advertisement" are advertisers.

Уважаемые читатели!

Предложенный вашему вниманию номер журнала является вторым изданием за два года, полностью посвященным исследованиям, проводимым ведущими учеными Кабардино-Балкарии. Уникальность опубликованных работ и их большая значимость для практического здравоохранения во многом определяется тесной органической связью двух актуальных направлений – в области как дальнейшего совершенствования лабораторно-диагностических исследований, так и целенаправленного развития новых биотехнологий, ориентированных на непосредственное использование в различных отраслях медицины: стоматологии, оториноларингологии, хирургии и других. На протяжении ряда лет сложился тесный симбиоз учреждений образования и здравоохранения г. Нальчика, представленных Кабардино-Балкарским государственным университетом имени Х.М. Бербекова, Центром аллергологии и иммунологии, Научно-исследовательским медицинским институтом «Астра-Сфера», Городской поликлиникой № 1, и других ведущих учреждений России, выступающих в роли соисполнителей, среди которых Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Пироговский университет (Москва), Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (Москва), Университет ИТМО (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет, НИИ фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург), Санкт-Петербургский государственный университет, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова.

Радует то обстоятельство, что соавторами многих работ выступают студенты старших курсов высших образовательных учреждений, поскольку это служит залогом дальнейшего продолжения исследований на базе научного фундамента, созданного их учителями.

Практически все положенные в основу статей работы выполнены в рамках государственных заданий, что еще раз подчеркивает значимость осуществленных исследований для здравоохранения страны.

Представленные в данном номере статьи составляют три основных блока – разделы, посвященные дальнейшему совершенствованию методологии и технологий лабораторно-диагностических исследований (лабораторной информатике), созданию и оценке свойств (в том числе антибактериальных) новых биосовместимых полимерных материалов – биотехнологических (медико-биологических), а также обобщению данных литературы, касающихся избранных направлений исследований.

В работе Борукаевой И.Х. и соавт. убедительно показано, что комплексная оценка содержания IL-1 β , IL-6, IL-10,



NF- κ B, SIRT1 и SIRT6 в сыворотке крови позволяет объективизировать выраженность воспалительных и адаптационных нарушений при стресс-ассоциированной артериальной гипертензии. Полученные данные позволяют рассматривать IL-1 β , IL-6, NF- κ B, SIRT1 и SIRT6 как информативные молекулярные маркеры стресс-ассоциированных нарушений и эффективности интервальной гипокситерапии. Сохроковой Д.М. и соавт. разработана прогностическая модель формирования постковидного синдрома на основе констатации особенностей соотношения содержания матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и цитокинового профиля сыворотки крови. Разработанная на базе оценки уровней IL-10 и CD40L бинарная логистическая регрессионная модель позволяет прогнозировать повышенное соотношение proMMP1/TIMP1 у пациентов с постковидным синдромом. Показано, что низкий уровень IL-10 и высокий – CD40L являются независимыми факторами риска формирования протеолитического дисбаланса, что означает вероятное участие данных биологически активных веществ (биомаркеров) в патогенезе фиброзных изменений после COVID-19. Заслуживает внимания цифровой клинико-лабораторный контур прогнозирования эффективности терапии инфантильных гемангиом у детей первого года жизни. Хараевой З.Ф. и соавт. выполнено обстоятельное исследование, посвященное адгезивным характеристикам материалов, применяемых в медицине.

Большой познавательный интерес представляют статьи обзорного характера: «Методы изучения динамики биodeградации природных полисахаридов и их композиций при моделировании контакта со слизистой оболочкой полости рта человека» (Кокоева А.А. и соавт.), «Влияние гиалуроновой кислоты на состояние иммунной системы организма» (Косова А.Д. и соавт.), «Значимость лабораторных маркеров хронического воспаления в оценке становления и особенностей развития невротических стрессовых расстройств» (Хадзугов А.Б. и соавт.), «Иммунопатологические реакции на металлы в стоматологической практике» (Сохрокова Д.М. и соавт.). Практикующему врачу адресована статья «Синдром гипериммуноглобулинемии E (синдром Иова), обусловленный мутацией V637M в гене STAT3: клинический случай» (Лукава Л.Д., Шогенова М.С.).

Хочется надеяться, что вся представленная в данном номере журнала информация окажется востребованной в практической деятельности как врачей клинической лабораторной диагностики, так и специалистов, выполняющих исследования в области биотехнологий, в том числе связанных с созданием и изучением свойств биополимеров.

Главный редактор в Беларуси
Владимир Семенович Камышников



Заболевания сердечно-сосудистой системы / Новые направления клиничко-лабораторных исследований

Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Ширитова Л.А., Мусукаева А.Б., Кипкеева Т.Б., Шокуева А.Г., Ибрагимова Р.С., Джабраилова М.С., Докаева Р.Р.
Лабораторные маркеры оценки эффективности интервальной гипокситерапии при стресс-ассоциированной артериальной гипертензии 353

Нейроэндокринные расстройства / Новые направления клиничко-лабораторных исследований

Абазова З.Х., Борукаева И.Х., Шаова З.А., Шхагумов К.Ю., Шибзухова Э.А., Коцева З.Б., Мастафова Л.А., Чеченова М.А., Гукешев М.А.
Лабораторная и клиническая динамика оценки эффективности интервальной нормобарической гипокситерапии при аутоиммунном тиреоидите 364

Борукаева И.Х., Кипкеева Т.Б., Иванов А.Б., Шокуева А.Г., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Молов А.А., Шаваева Ф.В., Шерхов З.Х., Шогенова З.А.
Диагностическая значимость определения маркеров метаболизма и гормонов для осуществления мониторинга эффективности адаптации студентов к интервальной гипоксии в условиях «академического» стресса 374

Коронавирусная инфекция и ее осложнения / Оригинальные исследования

Сохрокова Д.М., Сохрокова Н.М., Хоконова Т.М., Ксанаева К.М.
Прогностическая модель формирования постковидного синдрома на основе констатации особенностей соотношения содержания матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и цитокинового профиля сыворотки крови 385

Клиничко-лабораторная информатика / Оригинальные исследования

Шокуева А.Г., Борукаева И.Х., Иванов А.Б., Кипкеева Т.Б., Абазова З.Х., Шаваева Ф.В., Шерхов З.Х., Азгокова Т.Х., Виндижева А.А.
Диагностическая значимость молекулярных и гематологических маркеров адаптации к гипоксии у студентов различных климатогеографических групп 395

Пишинокова М.А., Тхабисимова И.К., Назранов Б.М., Тхабисимова М.М., Хадзугов А.Б., Пишиноков Ал.С., Пишиноков Аз.С., Газаева А.М., Ципинова З.А., Богатырева А.А.
Цифровой клиничко-лабораторный контур прогнозирования эффективности терапии инфантильных гемангиом у детей первого года жизни 404

Тхабисимова И.К., Мизиев И.А., Пишинокова М.А., Назранов Б.М., Хадзугов А.Б., Пишиноков Ал.С., Пишиноков Аз.С., Мусукова С.М., Анаева Ф.М., Кодзокова Д.Л.
Клиничко-лабораторные маркеры как инструмент оптимизации маршрутизации и оценки эффективности терапии IgA-васкулита у детей 416

Биосовместимые материалы в медицине /

Оригинальные исследования

Сербун П.Г., Снетков П.П., Журавский С.Г., Хараева З.Ф., Косова А.Д., Шайкенов Р.О., Морозкина С.Н.
Гематологические показатели крови крыс в динамике оценки влияния на них имплантируемых полимерных матриц разной химической природы 428

Генералов В.Г., Генералова Ю.Г., Морозкина С.Н., Ву Т.Х.Н., Шайкенов Р.О., Кокова М.Т., Барокова Е.Б., Снетков П.П.
Исследование высвобождения куркумина из системы доставки на основе гиалуроновой кислоты методами ВЭЖХ и УФ-спектроскопии 439

*Хараева З.Ф., Шпагина М.Х., Барокова Е.Б.,
Накова Л.В., Шорова Д.Х., Кумук Н.*
Адгезивные характеристики материалов,
применяемых в медицине 456

Обзоры и лекции

*Кокоева А.А., Морозкина С.Н.,
Барокова Е.Б., Хараева З.Ф.*
Методы изучения динамики
биodeградации природных полисахаридов
и их композиций при моделировании
контакта со слизистой оболочкой полости
рта человека: обзор литературы 465

Косова А.Д., Снетков П.П., Морозкина С.Н.
Влияние гиалуроновой кислоты на
состояние иммунной системы организма:
обзор литературы 478

*Хадзугов А.Б., Мизиев И.А., Тхабисимова И.К.,
Борукаева И.Х., Хараева З.Ф., Анаева Л.А.,
Лукьяева С.А.*
Значимость лабораторных маркеров
хронического воспаления в оценке
становления и особенностей развития
невротических стрессовых расстройств:
обзор литературы 493

*Сохрокова Д.М., Сохрокова Н.М.,
Кумук Н., Хараева З.Ф.*
Иммунопатологические реакции на
металлы в стоматологической практике:
обзор литературы 503

Клинический случай

Лукава Л.Д., Шогенова М.С.
Синдром гипериммуноглобулинемии Е
(синдром Иова), обусловленный
мутацией V637M в гене STAT3:
клинический случай 514

**Резолюция по итогам Всероссийской
научно-практической конференции
по иммунологии «Достижения
иммунологии – практическому
здоровоохранению» 521**

Diseases of the Cardiovascular System / New Directions in Clinical Laboratory Research

*Borukaeva I., Abazova Z., Shkhagumov K.,
Shiritova L., Musukaeva A., Kipkeeva T.,
Shokueva A., Ibragimova R.,
Dzhabrailova M., Dokaeva R.*
Laboratory Markers for Assessing
the Effectiveness of Interval Hypoxic
Therapy in Stress-Associated Arterial
Hypertension 354

Neuroendocrine Disorders / New Directions in Clinical Laboratory Research

*Abazova Z., Borukaeva I., Shaova Z.,
Shkhagumov K., Shibzukhova E.,
Kotseva Z., Mastafova L.,
Chechenova M., Gukepshev M.*
Laboratory and Clinical Trends
in Evaluating the Effectiveness
of Interval Normobaric Hypoxic Therapy
in Autoimmune Thyroiditis 366

*Borukaeva I., Kipkeeva T., Ivanov A.,
Shokueva A., Abazova Z.,
Shkhagumov K., Molov A., Shavaeva F.,
Sherkhov Z., Shogenova Z.*
Diagnostic Value of Determining
Metabolic and Hormonal Markers
for Monitoring the Effectiveness
of Students' Adaptation to Interval
Hypoxia under Conditions
of "Academic" Stress 375

Coronavirus Infection and Its Complications / Original Research

*Sokhrokov D., Sokhrokov N.,
Khokonova T., Ksanaeva K.*
A Prognostic Model of Post-COVID
Syndrome Based on the Determination
of the Specific Features of the Ratio
of Matrix Metalloproteinases,
their Inhibitors, and the Cytokine
Profile of Blood Serum 386

Clinical Laboratory Informatics / Original Research

*Shokueva A., Borukaeva I., Ivanov A.,
Kipkeeva T., Abazova Z., Shavaeva F.,
Sherkhov Z., Agnokova T., Vindizheva A.*
Diagnostic Significance of Molecular
and Hematological Markers
of Adaptation to Hypoxia
in Students from Different Climatic
and Geographical Groups 396

*Pshinokova M., Tkhabisimova I.,
Nazranov B., Tkhabisimova M.,
Khadzugov A., Pshinokov Al., Pshinokov Az.,
Gazaeva A., Tsipinova Z., Bogatyreva A.*
Digital Clinical and Laboratory
Contour for Predicting the Effectiveness
of Therapy for Infantile
Hemangiomas in Children
under One Year of Life 406

*Tkhabisimova I., Miziev I., Pshinokova M.,
Nazranov B., Khadzugov A., Pshinokov Al.,
Pshinokov Az., Musukova S., Anaeva F.,
Kodzokova D.*
Clinical and Laboratory Markers as a Tool
for Optimizing Routing and Evaluating
the Effectiveness of Therapy
for IgA-Vasculitis in Children 417

Biocompatible Materials in Medicine / Original Research

*Serbun P., Snetkov P., Zhuravsky S.,
Kharaeva Z., Kosova A.,
Shaikenov R., Morozkina S.*
Trends in Hematological Parameters
of Rat Blood when Evaluating the Impact
of Implanted Polymer Matrices
of Different Chemical Nature 429

*Generalov V., Generalova Y., Morozkina S.,
Thi Hong Nhung Vu, Shaikenov R.,
Kokova M., Barokova E., Snetkov P.*
Investigation of Curcumin Release
from a Hyaluronic Acid-Based Delivery
System by HPLC and UV Spectroscopy 440

*Kharaeva Z., Shpagina M., Barokova E.,
Nakova L., Shorova D., Kumuk N.*
Adhesive Characteristics
of Materials Used in Medicine 457

Reviews and Lectures

*Kokoeva A., Morozkina S.,
Barokova E., Kharaeva Z.*
Methods for Investigating Trends
in Biodegradation of Natural
Polysaccharides and Their
Compositions Under Simulated
Contact with Human Oral Mucosa:
A Literature Review 466

*Kosova A., Snetkov P.,
Morozkina S.*
Hyaluronic Acid Impact
on the Immune System:
A Literature Review 479

*Khadzugov A., Miziev I., Tkhabisimova I.,
Borukaeva I., Kharaeva Z., Anaeva L.,
Lukyaeva S.*
Significance of Laboratory Markers
of Chronic Inflammation in Assessing
Neurotic Stress Disorders Onset
and Progressing: A Literature Review 494

*Sokhrokov D., Sokhrokov N.,
Kumuk N., Kharaeva Z.*
Immunopathological Reactions
to Metals in Dental Practice:
A Literature Review 504

Case Report

Lukava L., Shogenova M.
Hyperimmunoglobulin E Syndrome
(Job's Syndrome) Caused
by the V637M Mutation
in the STAT3 Gene: A Case Report 515



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.001>
УДК 616.1:571.27:616-092.19



Борукаева И.Х.¹✉, Абазова З.Х.^{1,2}, Шагумов К.Ю.¹, Ширитова Л.А.³, Мусукаева А.Б.¹, Кипкеева Т.Б.¹, Шокуева А.Г.¹, Ибрагимова Р.С.¹, Джабраилова М.С.¹, Докаева Р.Р.¹

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

² Научно-исследовательский медицинский институт «Астра-Сфера», Нальчик, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Лабораторные маркеры оценки эффективности интервальной гипокситерапии при стресс-ассоциированной артериальной гипертензии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Борукаева И.Х., Абазова З.Х.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Мусукаева А.Б., Шагумов К.Ю., Кипкеева Т.Б., Ширитова Л.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Шокуева А.Г., Ибрагимова Р.С., Джабраилова М.С., Докаева Р.Р.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке внутреннего гранта Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова (договор № 49) и программы развития «Приоритет-2030».

Подана: 21.04.2026

Принята: 03.08.2026

Контакты: irborukaeva@yandex.ru

Резюме

Введение. Стресс-ассоциированная артериальная гипертензия представляет собой клиничко-патогенетический вариант гипертензивных нарушений, формирующийся на фоне хронического психоэмоционального напряжения и сопровождающийся активацией нейроэндокринных, сосудистых и иммуновоспалительных механизмов. В связи с этим актуальным является поиск лабораторных маркеров, отражающих выраженность воспалительных и адаптационных изменений, а также эффективность проводимой терапии.

Цель. Оценить диагностические возможности определения молекулярных и цитокиновых маркеров для лабораторной характеристики стресс-ассоциированной артериальной гипертензии и мониторинга эффектов интервальной гипокситерапии.

Материалы и методы. Обследованы 145 человек: 75 мужчин и 70 женщин. Основную группу составили 75 пациентов со стресс-ассоциированной артериальной гипертензией, контрольную – 70 практически здоровых лиц. В плазме крови определяли уровни NF-κB, SIRT1, SIRT6, IL-1β, IL-6 и IL-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка проводилась на установке OXYTERRA и включала 20 процедур с чередованием 5-минутных фаз гипоксии (FiO₂=11,0%) и нормоксии (FiO₂=20,9%), длительность сеанса составляла 40 минут.

Результаты. У пациентов основной группы отмечалось повышение уровней IL-1β как у мужчин (14,42±1,11 мкг/л), так и у женщин (15,07±1,05 мкг/л), IL-6 (у мужчин до 10,25±1,06 мкг/л и у женщин до 11,55±1,33 мкг/л) и NF-κB (у мужчин до 5,67±0,36 мкг/л и у женщин до 5,82±0,38 мкг/л) на фоне снижения SIRT1 (у мужчин до 0,39±0,14 мкг/л

и у женщин до $0,38 \pm 0,15$ мкг/л) и SIRT6 (у мужчин до $0,42 \pm 0,18$ мкг/л и у женщин до $0,38 \pm 0,15$ мкг/л) по сравнению с аналогичными показателями лабораторных тестов у лиц контрольной группы, что свидетельствовало об активации провоспалительных сигнальных путей и ослаблении сиртуинзависимых цитопротективных механизмов. У женщин дополнительно отмечено достоверное снижение IL-10 до $11,08 \pm 1,06$ мкг/л, отражающее недостаточность противовоспалительной компенсации. После курса интервальной гипокситерапии зарегистрировано статистически значимое снижение уровня IL-1 β (у мужчин до $11,05 \pm 1,05$ мкг/л и у женщин до $10,55 \pm 1,47$ мкг/л), IL-6 (у мужчин до $7,31 \pm 1,04$ мкг/л и у женщин до $7,04 \pm 1,12$ мкг/л) и NF- κ B (у мужчин до $4,05 \pm 0,23$ мкг/л и у женщин до $3,98 \pm 0,27$ мкг/л), а также повышение показателей SIRT1 (у мужчин до $0,69 \pm 0,14$ мкг/л и у женщин до $0,65 \pm 0,06$ мкг/л) и SIRT6 (у мужчин до $0,77 \pm 0,05$ мкг/л и у женщин до $0,68 \pm 0,11$ мкг/л). Уровень IL-10 повышался, особенно у женщин (до $11,33 \pm 1,21$ мкг/л), достигая статистически значимых различий.

Заключение. Комплексная оценка содержания IL-1 β , IL-6, IL-10, NF- κ B, SIRT1 и SIRT6 в сыворотке крови позволяет объективизировать выраженность воспалительных и адаптационных нарушений при стресс-ассоциированной артериальной гипертензии. Интервальная гипокситерапия оказывает противовоспалительное и адаптогенное воздействие, что подтверждается благоприятной динамикой исследуемых лабораторных показателей.

Ключевые слова: стресс-ассоциированная артериальная гипертензия, интервальная гипокситерапия, NF- κ B, SIRT1, SIRT6, IL-1 β , IL-6, IL-10, лабораторные маркеры

Borukaeva I.¹✉, Abazova Z.^{1,2}, Shkhagumov K.¹, Shiritova L.³, Musukaeva A.¹, Kipkeeva T.¹, Shokueva A.¹, Ibragimova R.¹, Dzhabrailova M.¹, Dokaeva R.¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

² Research Medical Institute "Astra-Sfera", Nalchik, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Laboratory Markers for Assessing the Effectiveness of Interval Hypoxic Therapy in Stress-Associated Arterial Hypertension

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, material collection, data processing, and manuscript writing – Borukaeva I., Abazova Z.; study concept and design, editing, data processing, and manuscript writing – Musukaeva A., Shkhagumov K., Kipkeeva T., Shiritova L.; study concept and design, editing, collection of material, and manuscript writing – Shokueva A., Ibragimova R., Dzhabrailova M., Dokaeva R.

Funding: the study was conducted with the financial support of an Internal grant from the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (Agreement no. 49), within the Priority-2030 program.

Submitted: 21.04.2026

Accepted: 03.08.2026

Contacts: irborukaeva@yandex.ru

Abstract

Introduction. Stress-associated arterial hypertension is regarded as a clinical and pathogenetic variant of hypertensive disorders occurring under chronic psychoemotional



stress and involving neuroendocrine, vascular, and immune-inflammatory mechanisms. In this context, the search for laboratory markers reflecting the severity of inflammatory and adaptive disturbances, as well as treatment efficacy, is of particular relevance.

Purpose. To assess the diagnostic value of molecular and cytokine markers for the laboratory characterization of stress-associated arterial hypertension and for monitoring the effects of intermittent hypoxic therapy.

Materials and methods. The study included 145 subjects: 75 men and 70 women. The main group consisted of 75 patients with stress-associated arterial hypertension, while the control group included 70 apparently healthy individuals. Plasma levels of NF- κ B, SIRT1, SIRT6, IL-1 β , IL-6, and IL-10 were determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. Normobaric intermittent hypoxic training was performed using the OXYTERRA device and included 20 sessions with alternating 5-minute phases of hypoxia (FiO₂=11.0%) and normoxia (FiO₂=20.9%); each session lasted 40 minutes.

Results. In patients of the main group, there was an increase in IL-1 β levels of in both men (14.42 ± 1.11 mcg/l) and women (15.07 ± 1.05 mcg/l), IL-6 levels (in men up to 10.25 ± 1.06 mcg/l and in women up to 11.55 ± 1.33 mcg/l), and NF- κ B levels (in men up to 5.67 ± 0.36 mcg/l and in women up to 5.82 ± 0.38 mcg/l) against the background of a decrease in SIRT1 (in men up to 0.39 ± 0.14 mcg/l and in women up to 0.38 ± 0.15 mcg/l) and SIRT6 (in men up to 0.42 ± 0.18 mcg/l and in women up to 0.38 ± 0.15 mcg/l) compared to the control, indicating activation of proinflammatory signaling pathways and weakening of sirtuin-dependent cytoprotective mechanisms. In women, a significant decrease in IL-10 to 11.08 ± 1.06 mcg/l was additionally noted, reflecting insufficient anti-inflammatory compensation. After the course of interval hypoxic therapy, a statistically significant decrease in IL-1 β (in men to 11.05 ± 1.05 mcg/l and in women to 10.55 ± 1.47 mcg/l), IL-6 (in men to 7.31 ± 1.04 mcg/l and in women to 7.04 ± 1.12 mcg/l) and NF- κ B (in men to 4.05 ± 0.23 mcg/l and in women to 3.98 ± 0.27 mcg/l) was recorded, as well as an increase in SIRT1 (in men to 0.69 ± 0.14 mcg/l and in women to 0.65 ± 0.06 mcg/l) and SIRT6 (in men to 0.77 ± 0.05 mcg/l and in women to 0.68 ± 0.11 mcg/l). The IL-10 level increased, especially in women (up to 11.33 ± 1.21 mcg/l), reaching statistically significant differences.

Conclusion. The combined assessment of IL-1 β , IL-6, IL-10, NF- κ B, SIRT1, and SIRT6 makes it possible to objectively characterize inflammatory and adaptive disturbances in stress-associated arterial hypertension. Intermittent hypoxic therapy exerts anti-inflammatory and adaptogenic effects, as confirmed by favorable changes in the studied laboratory parameters.

Keywords: stress-associated arterial hypertension, intermittent hypoxic therapy, NF- κ B, SIRT1, SIRT6, IL-1 β , IL-6, IL-10, laboratory markers

■ ВВЕДЕНИЕ

Стресс-ассоциированная артериальная гипертензия рассматривается как клиническо-патогенетический вариант гипертензивных нарушений, при котором существенную роль в возникновении, прогрессировании и стабилизации повышенного артериального давления играет хроническое психоэмоциональное напряжение [1]. Длительное воздействие стрессорных факторов сопровождается активацией симпатoadреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси,

повышением секреции катехоламинов и глюкокортикоидов, развитием сосудистого спазма, эндотелиальной дисфункцией, нарушением вегетативного баланса и формированием хронического низкоинтенсивного воспаления [2]. Указанные изменения способствуют повышению общего периферического сосудистого сопротивления, ремоделированию сосудистой стенки и закреплению стойкой артериальной гипертензии. В связи с этим стресс-ассоциированная артериальная гипертензия представляет значительный научный и практический интерес как модель взаимодействия нейроэндокринных, сосудистых и иммуновоспалительных механизмов в патогенезе сердечно-сосудистой патологии [3].

Актуальность оценки уровней содержания NF- κ B, SIRT1, SIRT6, IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10 и TNF- α в крови при стресс-ассоциированных заболеваниях связана с тем, что в настоящее время стресс рассматривается не только как нейроэндокринная реакция, но и как фактор хронического низкоинтенсивного воспаления, участвующий в патогенезе депрессии, тревожных и посттравматических расстройств, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. Именно поэтому поиск лабораторных маркеров, отражающих взаимодействие оси стресс – воспаление – клеточная адаптация, считается одним из перспективных направлений современной лабораторной диагностики [4].

NF- κ B актуален как один из ключевых транскрипционных факторов воспалительного ответа. Он интегрирует сигналы от стрессовых, иммунных и оксидативных стимулов и запускает экспрессию провоспалительных медиаторов, включая IL-1 β , IL-6 и TNF- α . Поэтому NF- κ B важен не только как маркер активации воспалительного каскада, но и как потенциальный индикатор перехода адаптивной стресс-реакции в патологическую [5]. SIRT1 и SIRT6 представляют особый интерес как молекулы клеточной защиты и стресс-резистентности. Оба сиртуина участвуют в регуляции воспаления, окислительного стресса, старения клеток, энергетического обмена и эндотелиальной функции; при этом одна из их наиболее значимых функций – торможение NF- κ B-зависимой транскрипции. Именно поэтому снижение активности/экспрессии этих белков рассматривают как возможный признак утраты компенсаторных анти-стрессовых механизмов, а их сохранность – как маркер адаптационного потенциала [6].

С практической точки зрения SIRT1 особенно интересен в исследованиях стресс-ассоциированной патологии, потому что он связывает воспаление с метаболическим и сосудистым компонентами заболевания – регулирует оксидативный стресс, апоптоз, метаболизм, иммунный ответ и стресс-реактивность. SIRT6 важен как регулятор геномной стабильности, клеточного старения и воспалительного ремоделирования тканей; в обзорах последних лет ему придают все большее значение как противовоспалительному и антифибротическому фактору, действующему в том числе через подавление NF- κ B и снижение IL-6/TNF-зависимых эффектов [7].

Из цитокинов наибольшую диагностическую ценность в стресс-ассоциированных состояниях имеют IL-1 β , IL-6 и TNF- α как основные провоспалительные медиаторы. Метаанализы показывают, что острый психологический стресс способен повышать уровни IL-1 β , IL-6 и TNF- α , а при хроническом стрессе и ряде психических расстройств сохраняется более стойкий воспалительный профиль. Для IL-6 накоплена особенно устойчивая доказательная база как для маркера стресс-индуцированного воспаления и депрессивных расстройств; для PTSD также показана связь с повышением уровней IL-6, IL-1 β и TNF- α [8].



IL-10 и IL-4 важны потому, что отражают уже не столько повреждающее, сколько контррегуляторное, противовоспалительное звено иммунного ответа. IL-10 ограничивает избыточное воспаление и участвует в иммунорегуляторной обратной связи при стрессе; IL-4 связан с противовоспалительной поляризацией иммунных клеток и репаративными процессами. Для стресс-ассоциированных заболеваний это особенно значимо, потому что клинически важен не только рост провоспалительных цитокинов, но и срыв противовоспалительной компенсации. Поэтому сочетанная оценка содержания IL-1 β /IL-6/TNF- α с IL-10 и IL-4 позволяет лучше судить о балансе повреждение – адаптация – восстановление [9].

Для лабораторной диагностики эти маркеры актуальны еще и потому, что в совокупности они отражают разные уровни патогенеза: NF- κ B – центральный внутриклеточный сигнальный узел, SIRT1/SIRT6 – эндогенные антистрессовые и противовоспалительные регуляторы, IL-1 β /IL-6/TNF- α – эффекторное провоспалительное звено, IL-4/IL-10 – противовоспалительную компенсацию. Такой панельный подход потенциально более информативен, чем определение одного биомаркера, особенно для оценки тяжести процесса, прогноза и ответа на терапию. При этом важно учитывать, что эти показатели не являются строго специфичными для одного заболевания и наиболее полезны именно в составе комплексной клинико-лабораторной модели [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить диагностические возможности оценки уровней NF- κ B, SIRT1, SIRT6, IL-1 β , IL-6 и IL-10 при стресс-ассоциированной артериальной гипертензии и обосновать их использование для лабораторного мониторинга эффективности интервальной гипокситерапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в формате сравнительного клинико-лабораторного наблюдения и было направлено на оценку диагностической значимости молекулярных и иммуновоспалительных маркеров при артериальной гипертензии как стресс-ассоциированном заболевании. В исследование были включены пациенты с клинически верифицированной артериальной гипертензией, вызванной длительным стрессом, составившие основную группу, а также практически здоровые лица без признаков острой и хронической соматической патологии, вошедшие в контрольную группу. Формирование групп проводилось с учетом клинического статуса обследуемых, возраста, пола и отсутствия состояний, способных существенно повлиять на исследуемые лабораторные показатели.

Критерием включения в основную группу являлось наличие артериальной гипертензии, подтвержденной клиническими и анамнестическими данными. В исследование были включены пациенты в возрасте старше 18 лет, давшие добровольное информированное согласие на участие в его осуществлении. Критериями исключения служили острые инфекционные заболевания, аутоиммунные и онкологические процессы, декомпенсированные хронические заболевания внутренних органов, прием иммуномодулирующих препаратов, глюкокортикостероидов и иных лекарственных средств, способных оказывать выраженное влияние на цитокиновый профиль и активность внутриклеточных регуляторных систем.

Материалом для лабораторного исследования служила венозная кровь, полученная у обследуемых в утренние часы натощак с соблюдением стандартных условий. Определяли содержание транскрипционного фактора NF-κB, сиртуинов SIRT1 и SIRT6, а также цитокинов IL-1β, IL-6, IL-4, IL-10 и TNF-α. Количественное определение указанных показателей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на аппарате Mindray CL-1200i (Китай) с использованием стандартных коммерческих тест-систем в соответствии с инструкциями производителя. Оптическую плотность измеряли на микропланшетном фотометре, а концентрацию исследуемых маркеров рассчитывали по калибровочным кривым. Все исследования выполняли в одинаковых лабораторных условиях с соблюдением единых требований к подготовке проб и аналитическому этапу. При интерпретации результатов особое внимание уделяли соотношению провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, а также взаимосвязи между уровнем NF-κB, сиртуинов и цитокиновым профилем, что позволяло судить о выраженности воспалительных, адаптационных и компенсаторных изменений при стресс-ассоциированной патологии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ статистического анализа. Количественные показатели представляли в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Проверку характера распределения выполняли с применением критериев нормальности. При соответствии распределения признаков параметрическим требованиям достоверность различий между независимыми группами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Для установления взаимосвязей между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами биомедицинских исследований с участием человека. Все обследуемые были ознакомлены с целью и дизайном работы и подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом КБГУ (протокол № 31/5 от 09.10.2025).

Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка проводилась с использованием установки OXYTERRA (Россия). Протокол включал чередование 5-минутных фаз гипоксии ($FiO_2 = 11,0\%$) и нормоксии ($FiO_2 = 20,9\%$), общая продолжительность сеанса составляла 40 минут. Курс включал 20 процедур.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У лиц основной группы – как у мужчин, так и у женщин – выявлены изменения цитокинового профиля и молекулярных регуляторов, отражающие активацию воспалительных процессов и снижение антистрессорного адаптационного потенциала. Согласно полученным данным, уровень IL-1β в основной группе был выше по сравнению с контролем как у мужчин ($14,42 \pm 1,11$ против $10,0 \pm 1,21$ мкг/л), так и у женщин ($15,07 \pm 1,05$ против $10,37 \pm 1,73$ мкг/л); различия были статистически значимыми. Повышение содержания IL-6 также отмечалось как у мужчин, так и у женщин в основной группе (табл. 1).

Содержание IL-10 не демонстрировало односторонней направленности изменений. У мужчин его уровень в основной группе существенно не отличался от контрольных значений ($11,08 \pm 1,06$ против $12,0 \pm 1,32$ мкг/л), тогда как у женщин отмечалось



Таблица 1

Показатели содержания IL-1 β , IL-6, IL-10, SIRT1, SIRT6 и NF- κ B в плазме крови у лиц основной и контрольной групп

Table 1

Plasma levels of IL-1 β , IL-6, IL-10, SIRT1, SIRT6, and NF- κ B in subjects of the main and control groups

Показатели, мкг/л	Мужчины (n=75)		Женщины (n=70)	
	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=35)	Основная группа (n=35)	Контрольная группа (n=35)
IL-1 β	14,42 $\pm$ 1,11*	10,33 $\pm$ 1,21	15,07 $\pm$ 1,05*	10,37 $\pm$ 1,73
IL-6	10,25 $\pm$ 1,06*	6,27 $\pm$ 1,21	11,55 $\pm$ 1,33*	6,52 $\pm$ 1,07
IL-10	11,08 $\pm$ 1,06	12,0 $\pm$ 1,32	8,08 $\pm$ 1,42*	11,41 $\pm$ 1,42
SIRT1	0,39 $\pm$ 0,14*	0,82 $\pm$ 0,16	0,37 $\pm$ 0,17*	0,88 $\pm$ 0,19
SIRT6	0,42 $\pm$ 0,18*	0,95 $\pm$ 0,19	0,38 $\pm$ 0,15*	0,92 $\pm$ 0,21
NF- κ B	5,67 $\pm$ 0,36*	4,45 $\pm$ 0,29	5,82 $\pm$ 0,38*	4,52 $\pm$ 0,31

Примечание: * p<0,05 – достоверность различий между показателями основной группы и группы контроля.

достоверное снижение данного показателя (8,08 $\pm$ 1,42 против 11,41 $\pm$ 1,42 мкг/л; p<0,05), что может свидетельствовать об ослаблении противовоспалительной регуляции. Одновременно в основной группе как у мужчин, так и у женщин выявлено достоверное снижение уровней SIRT1 и SIRT6. Так, содержание SIRT1 у мужчин составило 0,39 $\pm$ 0,14 против 0,82 $\pm$ 0,16 мкг/л в контроле, у женщин – 0,37 $\pm$ 0,17 против 0,88 $\pm$ 0,19 мкг/л. Аналогичная направленность установлена для SIRT6: у мужчин – 0,42 $\pm$ 0,18 против 0,95 $\pm$ 0,19 мкг/л, у женщин – 0,38 $\pm$ 0,15 против 0,92 $\pm$ 0,21 мкг/л.

Наряду с этим, в основной группе зарегистрировано повышение уровня NF- κ B, что свидетельствует об активации провоспалительных сигнальных путей. У мужчин значение NF- κ B составило 5,67 $\pm$ 0,36 против 4,45 $\pm$ 0,29 мкг/л в контрольной группе, у женщин – 5,82 $\pm$ 0,38 против 4,52 $\pm$ 0,31 мкг/л; различия были статистически значимыми. В целом представленные данные указывают на то, что у лиц основной группы формируется лабораторный профиль, характеризующийся усилением провоспалительной активности на фоне снижения сиртуинзависимых цитопротективных механизмов. Более выраженные сдвиги по ряду показателей, в частности по IL-1 β , IL-6 и NF- κ B, по абсолютным значениям отмечались у женщин.

Анализ направленности изменений исследуемых показателей позволяет предположить наличие тесных функциональных взаимосвязей между провоспалительными цитокинами, сиртуинами и NF- κ B. В основной группе как у мужчин, так и у женщин отмечено одновременное повышение уровней IL-1 β , IL-6 и NF- κ B по сравнению с контролем. Такая однонаправленность изменений позволяет предполагать наличие прямых положительных взаимосвязей между активностью NF- κ B и содержанием провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6. С учетом того, что NF- κ B является одним из ведущих транскрипционных факторов воспалительного ответа, его повышение может отражать активацию сигнальных путей, сопровождающихся усилением продукции провоспалительных медиаторов.

Одновременно в основной группе выявлено достоверное снижение уровней SIRT1 и SIRT6 как у мужчин, так и у женщин. Данная направленность изменений на фоне повышения NF- κ B, IL-1 β и IL-6 указывает на наличие обратных взаимосвязей между сиртуинами и показателями воспалительной активности. Это соответствует

современным представлениям о том, что SIRT1 и SIRT6 участвуют в ограничении воспалительного ответа, в том числе за счет подавления NF-κB-зависимых механизмов транскрипции. Следовательно, уменьшение содержания сиртуинов может быть связано с ослаблением эндогенной молекулярной защиты и усилением провоспалительной активации.

Особого внимания заслуживает динамика IL-10. У мужчин уровень этого интерлейкина в основной группе существенно не отличался от контрольных значений, тогда как у женщин наблюдалось его достоверное снижение. Это может указывать на недостаточность противовоспалительной компенсации, особенно у женщин, и позволяет предполагать обратные связи IL-10 с IL-1β, IL-6 и NF-κB. Иными словами, по мере усиления провоспалительного ответа противовоспалительное звено регуляции оказывается недостаточно активным. Выявленная направленность изменений свидетельствует о том, что развитие стресс-ассоциированных нарушений сопровождается сопряженной активацией воспалительных механизмов на фоне снижения сиртуинзависимой антистрессорной и цитопротективной защиты.

После курса интервальной гипокситерапии (ИГТ) у лиц основной группы – как у мужчин, так и у женщин – отмечены достоверные изменения цитокинового и молекулярного профиля, свидетельствующие о снижении выраженности воспалительной активации и восстановлении адапционно-регуляторных механизмов (табл. 2). У мужчин уровень IL-1β снизился с 14,42±1,11 до 11,05±1,05 мкг/л (p<0,05), у женщин – с 15,07±1,05 до 10,55±1,47 мкг/л (p<0,05). Аналогичная динамика отмечена в отношении IL-6: у мужчин показатель уменьшился с 10,25±1,06 до 7,31±1,04 мкг/л, у женщин – с 11,55±1,33 до 7,04±1,12 мкг/л; различия в обоих случаях были статистически значимыми. Полученные данные указывают на ослабление провоспалительного звена иммунного ответа после проведенной терапии.

Анализ изменения показателя IL-10 показал его повышение как у мужчин, так и у женщин. У мужчин уровень IL-10 повысился с 11,08±1,06 до 13,25±1,35 мкг/л, однако статистически значимых различий не выявлено. У женщин содержание IL-10 возросло с 8,0±1,42 до 11,33±1,21 мкг/л, при этом различия были статистически значимыми (p<0,05), что свидетельствует об усилении противовоспалительной регуляции. После

Таблица 2
Изменение показателей цитокинового профиля крови лиц основной группы после интервальной гипокситерапии
Table 2
Changes in the blood cytokine profile parameters in subjects of the main group after intermittent hypoxic therapy

Показатели, мкг/л	Основная группа, мужчины (n=40)		Основная группа, женщины (n=35)	
	До ИГТ	После ИГТ	До ИГТ	После ИГТ
IL-1β	14,42±1,11	11,05±1,05*	15,07±1,05	10,55±1,47*
IL-6	10,25±1,06	7,31±1,04*	11,55±1,33	7,04±1,12*
IL-10	11,08±1,06	13,25±1,35	8,0±1,42	11,33±1,21*
SIRT1	0,39±0,14	0,69±0,14*	0,37±0,17	0,65±0,06*
SIRT6	0,42±0,18	0,77±0,05*	0,38±0,15	0,68±0,11*
NF-κB	5,67±0,36	4,05±0,23*	5,82±0,38	3,98±0,27*

Примечание: * p<0,05 – достоверность различий между показателями основной группы до и после ИГТ.



проведения ИГТ уровень IL-10 повышался, особенно у женщин, достигая статистически значимых различий, что указывает на восстановление противовоспалительной активности и нормализацию иммунорегуляторных механизмов. У мужчин изменения содержания IL-10 были менее выраженными и не всегда достигали статистической значимости, что может свидетельствовать о меньшей исходной напряженности противовоспалительной компенсации.

На фоне интервальной гипокситерапии в обеих группах наблюдалось достоверное повышение уровней SIRT1 и SIRT6. У мужчин содержание SIRT1 возросло с $0,39 \pm 0,14$ до $0,69 \pm 0,14$ мкг/л, SIRT6 – с $0,42 \pm 0,18$ до $0,77 \pm 0,05$ мкг/л. У женщин уровень SIRT1 повысился с $0,37 \pm 0,17$ до $0,65 \pm 0,06$ мкг/л, а SIRT6 – с $0,38 \pm 0,15$ до $0,68 \pm 0,11$ мкг/л; все различия были статистически значимыми. Указанные изменения отражают активацию сиртуинзависимых цитопротективных и адаптационных механизмов, ассоциированных с ограничением воспалительного ответа и повышением клеточной устойчивости.

Одновременно в обеих гендерных группах зафиксировано достоверное снижение уровня NF-κB. У мужчин его значение уменьшилось с $5,67 \pm 0,36$ до $4,05 \pm 0,23$ мкг/л, у женщин – с $5,82 \pm 0,38$ до $3,98 \pm 0,27$ мкг/л ($p < 0,05$). Снижение NF-κB на фоне снижения IL-1β и IL-6 и одновременного повышения SIRT1 и SIRT6 указывает на ослабление активности провоспалительных сигнальных путей и восстановление баланса между воспалительными и антистрессорными молекулярными механизмами.

По направленности изменений после ИГТ можно предположить наличие прямых связей между NF-κB, IL-1β и IL-6, отражающих согласованную активность провоспалительного каскада. Повышение SIRT1 и SIRT6 на фоне снижения указанных маркеров позволяет предполагать их обратную ассоциацию с воспалительной активностью.

Таким образом, интервальная гипокситерапия сопровождалась благоприятной перестройкой изучаемых показателей: снижением содержания провоспалительных маркеров IL-1β, IL-6 и NF-κB и повышением уровней SIRT1 и SIRT6, что свидетельствует о противовоспалительном и адаптогенном эффекте проводимого воздействия. Анализ сдвигов в содержании IL-10 показывает, что данный цитокин отражает состояние противовоспалительной компенсации и иммунорегуляторного баланса.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у лиц основной группы формируется характерный молекулярно-иммунологический профиль, отражающий сочетание провоспалительной активации и снижения антистрессорного адаптационного потенциала. Повышение уровней IL-1β, IL-6 и NF-κB у мужчин и женщин по сравнению с аналогичными тестами у лиц группы контроля указывает на активацию воспалительных сигнальных путей, вовлеченных в формирование стресс-ассоциированных нарушений. Особое значение имеет увеличение содержания NF-κB, поскольку данный транскрипционный фактор рассматривается как один из центральных регуляторов воспалительного ответа, контролирующей экспрессию провоспалительных цитокинов и поддерживающий хроническое воспаление [11].

Одновременно выявленное снижение уровней SIRT1 и SIRT6 у обследованных основной группы позволяет говорить об ослаблении сиртуинзависимых цитопротективных механизмов. Известно, что сиртуины участвуют в регуляции клеточного метаболизма, устойчивости к окислительному стрессу, воспалительного ответа

и процессов адаптации. В этом контексте уменьшение содержания SIRT1 и SIRT6 может рассматриваться как молекулярный признак снижения антистрессорной резистентности и утраты способности к эффективному ограничению воспалительной активации [12, 13]. Сочетание высоких уровней IL-1 β , IL-6, NF- κ B и низких значений SIRT1/SIRT6 отражает нарушение равновесия между провоспалительными и защитно-адаптационными механизмами.

Отдельного внимания заслуживает динамика IL-10. Если у мужчин его содержание существенно не отличалось от контрольных значений, то у женщин наблюдалось достоверное снижение, что может свидетельствовать о меньшей эффективности противовоспалительной компенсации в женской подгруппе. Более выраженные сдвиги по абсолютным значениям IL-1 β , IL-6 и NF- κ B у женщин также позволяют предполагать бóльшую напряженность воспалительного звена регуляции. Эти данные указывают на возможные гендерные особенности иммунорегуляторного ответа при стресс-ассоциированных состояниях и подтверждают целесообразность раздельного анализа результатов у мужчин и женщин [14, 15].

Представляет интерес и характер направленности изменений между исследуемыми показателями. Одновременное повышение IL-1 β , IL-6 и NF- κ B позволяет предполагать наличие функционально сопряженного провоспалительного кластера, в рамках которого активация NF- κ B ассоциирована с усилением продукции провоспалительных цитокинов. Напротив, снижение содержания SIRT1 и SIRT6 на этом фоне свидетельствует о вероятной обратной связи между сиртуинами и воспалительной активностью. Такая интерпретация соответствует современным представлениям о том, что SIRT1 и SIRT6 способны подавлять NF- κ B-зависимую транскрипцию и тем самым ограничивать выраженность воспалительной реакции [16, 17]. После курса интервальной гипокситерапии отмечена благоприятная перестройка исследуемого цитокинового и молекулярного профиля. У мужчин и женщин зарегистрировано статистически значимое снижение уровней IL-1 β , IL-6 и NF- κ B, что свидетельствует об уменьшении активности провоспалительного каскада. Параллельное повышение содержания SIRT1 и SIRT6 указывает на активацию цитопротективных и адаптационных механизмов, направленных на восстановление клеточной устойчивости и ограничение воспалительных сигналов. Таким образом, ИГТ сопровождалась не только снижением интенсивности воспалительного ответа, но и усилением эндогенных механизмов молекулярной защиты.

Изменения в содержании IL-10 после ИГТ различались у мужчин и женщин. У женщин повышение уровня IL-10 сочеталось со снижением концентрации провоспалительных цитокинов, что может отражать усиление противовоспалительной компенсации и более полное восстановление иммунорегуляторного баланса [18]. У мужчин, напротив, снижение уровня IL-10 после терапии, вероятно, не свидетельствует об ухудшении регуляции, а может быть связано с уменьшением потребности в компенсаторной противовоспалительной активации на фоне общего снижения воспалительной нагрузки. Такая разнонаправленная динамика подтверждает, что эффекты ИГТ реализуются не только через универсальные противовоспалительные механизмы, но и через особенности адаптационного ответа в зависимости от пола [19].



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют рассматривать IL-1 β , IL-6, NF- κ B, SIRT1 и SIRT6 как информативные молекулярные маркеры стресс-ассоциированных нарушений и эффективности интервальной гипокситерапии. Их комплексная оценка дает возможность судить как о выраженности провоспалительной активации, так и о состоянии антистрессорной цитопротективной системы. Практическое значение полученных результатов состоит в том, что показатели указанных лабораторных тестов могут быть использованы для осуществления лабораторного мониторинга адаптационных процессов и оценки терапевтического ответа при применении гипоксических тренировочных технологий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marwaha K. Examining the Role of Psychosocial Stressors in Hypertension. *J Prev Med Public Health*. 2022;55(6):499–505. doi: 10.3961/jpmph.21.266
2. Spruill T.M. Chronic psychosocial stress and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(1):10–6. doi: 10.1007/s11906-009-0084-8
3. Roohafza H., Kabir A., Sadeghi M., et al. Stress as a risk factor for noncompliance with treatment regimens in patients with diabetes and hypertension. *ARYA Atheroscler*. 2016;12(4):166–171.
4. Liu Y.Z., Wang Y.X., Jiang C.L. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:316. doi: 10.3389/fnhum.2017.00316
5. Hoffmann A., Cheng G., Baltimore D. NF- κ B: master regulator of cellular responses in health and disease. *Immun Inflamm*. 2025;1(1):2. doi: 10.1007/s44466-025-00014-0
6. D'Onofrio N., Servillo L., Balestrieri M.L. SIRT1 and SIRT6 Signaling Pathways in Cardiovascular Disease Protection. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(8):711–732. doi: 10.1089/ars.2017.7178
7. Chen Y., Xiao H., Liu Z., et al. SIRT1: An Increasingly Interesting Molecule with a Potential Role in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Biomolecules*. 2024;14(8):970. doi: 10.3390/biom14080970
8. Marsland A.L., Walsh C., Lockwood K., et al. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017;64:208–219. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.011
9. Skrypnik M., Spahr A., Berkovsky S., et al. Chronic stress and the IL-10-mediated immunoregulatory loop in the pathogenesis of periodontitis. *Clin Sci (Lond)*. 2025;139(22):1469–87. doi: 10.1042/CS20256843
10. Borukaeva I.Kh., Ashagre S.M., Shondirova M.M., et al. A. Immunoinflammatory and oxidative mechanisms in essential hypertension as a chronic subclinical inflammation. *Kazan Medical Journal*. 2026;107(2):231–240. doi: 10.17816/KMJ698481
11. Liu T., Zhang L., Joo D., et al. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023.
12. Kauppinen A., Suuronen T., Ojala J., et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. *Cell Signal*. 2013;25(10):1939–48. doi: 10.1016/j.cellsig.2013.06.007
13. Mendes K.L., Lelis D.F., Santos S.H.S. Nuclear sirtuins and inflammatory signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017;38:98–105. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.11.001
14. Martinez-Muniz G.A., Wood S.K. Sex Differences in the Inflammatory Consequences of Stress: Implications for Pharmacotherapy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020;375(1):161–174. doi: 10.1124/jpet.120.266205
15. Islam H., Jackson G.S., Yoon J.S.J., et al. Sex differences in IL-10's anti-inflammatory function: greater STAT3 activation and stronger inhibition of TNF- α production in male blood leukocytes ex vivo. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322:C1095–C1104. doi: 10.1152/ajpcell.00091.2022
16. Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y., et al. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Front Neurosci*. 2022;16:941740. doi: 10.3389/fnins.2022.941740
17. Borukaeva I.Kh., Kharaeva Z.F., Tkhabisimova I.K., et al. Cellular senescence and senescence biomarkers: pathophysiological significance, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Acta biomedica scientifica*. 2026;11(1):127–138. doi: 10.29413/ABS.2026-11.1.11
18. Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., et al. Effect of interval hypoxotherapy on the immune status of hypertensive patients. *Russian Journal of Immunology*. 2024;27(2):273–280. doi: 10.46235/1028-7221-16833-EOI
19. Jiao X., Liu M., Li R., et al. Helpful to Live Healthier? Intermittent Hypoxic/Ischemic Training Benefits Vascular Homeostasis and Lipid Metabolism with Activating SIRT1 Pathways in Overweight/Obese Individuals. *Obes Facts*. 2024;17(2):131–144. doi: 10.1159/000536093



Абазова З.Х.^{1,2}✉, Борукаева И.Х.¹, Шаова З.А.², Шхагумов К.Ю.¹, Шибзухова Э.А.¹, Коцева З.Б.³, Мастафова Л.А.¹, Чеченова М.А.¹, Гукешев М.А.¹

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

² Научно-исследовательский медицинский институт «Астра-Сфера», Нальчик, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Лабораторная и клиническая динамика оценки эффективности интервальной нормобарической гипокситерапии при аутоиммунном тиреоидите

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Абазова З.Х., Борукаева И.Х., Шаова З.А., Шхагумов К.Ю., Шибзухова Э.А., Мастафова Л.А., Чеченова М.А., Гукешев М.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Абазова З.Х., Борукаева И.Х., Коцева З.Б. – редактирование, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Финансирование: работа выполнена при поддержке внутреннего гранта Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова (договор № 49) и программы развития «Приоритет-2030».

Подана: 10.05.2026

Принята: 14.08.2026

Контакты: zalina.abazova@mail.ru

Резюме

Введение. В структуре тиреоидной патологии аутоиммунному тиреоидиту принадлежит ведущее место, в основе его патогенеза лежит развитие иммунопатологического процесса против антигенов щитовидной железы с развитием стойкого гипотиреоза. Далеко не всегда нормализация гормонального фона препаратами тиреоидных гормонов и традиционные средства коррекции нарушений иммунологических и неврологических показателей приводят к улучшению состояния данной категории пациентов. Поскольку одной из целей восстановительной медицины в настоящее время является внедрение высокоэффективных с медицинской и экономической точки зрения немедикаментозных методов повышения функциональных резервов организма, то нормобарическая гипокситерапия может использоваться в лечении данного заболевания, так как, судя по данным литературы, к настоящему времени накоплен многолетний опыт терапии различных заболеваний методом гипокситерапии.

Цель. Клинико-лабораторная оценка эффективности гипокситерапии в коррекции нейроэндокриноиммунных нарушений у детей и подростков с гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Материалы и методы. Курс гипокситерапии на фоне гормонотерапии прошли 145 детей и подростков в возрасте 6–16 лет с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит в стадии гипотиреоза», 105 детей и подростков вошло в группу контроля. Гипоксическая смесь подавалась от гипоксикатора, конвертирующего комнатный воздух в гипоксическую смесь с регулируемым содержанием кислорода. Исследовался гормональный и иммунный статус пациентов с использованием современных



высокотехнологичных методов анализа. Аутоиммунная природа заболевания подтверждалась на основании повышенного уровня антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Для оценки когнитивных нарушений определяли изменение внимания (корректирующая проба по таблице Анфимова). Методом омегаметрии определялся уровень бодрствования.

Результаты. Интервальная гипоксическая тренировка привела к нормализации содержания в крови тиреоидных гормонов, поскольку уровень трийодтиронина возрос с $2,3 \pm 0,02$ до $5,5 \pm 0,01$ пмоль/л, содержание тироксина увеличилось с $6,1 \pm 0,03$ до $16,4 \pm 0,01$ пмоль/л и снизилась продукция тиреотропного гормона гипофиза с $7,8 \pm 0,04$ до $2,6 \pm 0,05$ мкМЕ/мл. Повышение функции и количества CD8⁺-клеток с $13,9 \pm 0,47$ до $29,6 \pm 1,18\%$ после курса гипокситерапии предотвращает прогрессирование аутоиммунного процесса и способствует восстановлению гормонального статуса, что, в свою очередь, приводит к положительной динамике в неврологическом статусе пациентов: улучшаются показатели умственной работоспособности и тонкой координации движений. Так, коэффициент умственной продуктивности по результатам корректирующего теста Анфимова возрос у детей с $483,6 \pm 12,1$ до $873,6 \pm 17,4$, а у подростков – с $712,0 \pm 18,3$ до $1119,6 \pm 24,7$, время прохождения лабиринта Торндайка сократилось у детей с 110 ± 4 до 80 ± 2 с., у подростков с 100 ± 5 до 65 ± 4 с. Осложнений от проводимой терапии или ухудшения состояния пациентов не отмечено.

Заключение. Лечебное действие гипокситерапии реализуется не только через усиление компенсаторных механизмов, обеспечивающих доставку кислорода в ткани, но и через торможение гуморальных иммунных реакций и стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Положительная гормонально-иммунологическая и неврологическая динамика у детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом после гипокситерапии свидетельствует о целесообразности ее включения в схемы патогенетической терапии пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреоидный статус, гипокситерапия, иммунитет, нервная система

Abazova Z.^{1,2}✉, Borukaeva I.¹, Shaova Z.², Shkhagumov K.¹, Shibzukhova E.¹, Kotseva Z.³, Mastafova L.¹, Chechenova M.¹, Gukepshev M.¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

² Research Medical Institute "Astra-Sfera", Nalchik, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Laboratory and Clinical Trends in Evaluating the Effectiveness of Interval Normobaric Hypoxic Therapy in Autoimmune Thyroiditis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Abazova Z., Borukaeva I., Shkhagumov K., Shibzukhova E., Kotseva Z., Mastafova L., Chechenova M., Gukepshev M. – study concept and design, material collection, material processing; Abazova Z., Borukaeva I., Shaova Z. – editing, data analysis and interpretation, text writing.

Funding: the work was conducted with the financial support of an Internal grant from the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (agreement No. 49) and the Priority-2030 development program.

Submitted: 10.05.2026

Accepted: 14.08.2026

Contacts: zalina.abazova@mail.ru

Abstract

Introduction. Autoimmune thyroiditis has a leading place in the structure of thyroid pathology; its pathogenesis is based on the onset of an immunopathological process directed against thyroid antigens, leading to persistent hypothyroidism. Not always normalization of the hormonal background with thyroid hormone preparations and conventional means for correcting violations of immunological and neurological indicators lead to an improvement in the condition of this category of patients. Since one of actual goals of restorative medicine is implementing highly medically and economically effective non-drug methods for increasing the functional reserves of the body, normobaric hypoxotherapy can be used in the treatment of this disease, since the literature has accumulated many years of experience in the treatment of various diseases by hypoxotherapy.

Purpose. A clinical and laboratory assessment of the effectiveness of hypoxotherapy in the correction of neuroendocrinoimmune disorders in children and adolescents with hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. 145 children and adolescents aged 6–16 years diagnosed with autoimmune thyroiditis in the stage of hypothyroidism underwent a course of hypoxotherapy against the background of hormone therapy; 105 children and adolescents entered the control group. The hypoxic mixture was fed from a hypoxicator converting room air into an oxygen-controlled hypoxic mixture. The autoimmune nature of the disease was confirmed based on an increased level of antibodies against thyroperoxidase and thyroglobulin. To assess cognitive impairment, changes in attention were determined (a correction test according to the Anfimov table). The level of wakefulness was determined by omegametry.

Results. The interval hypoxic training led to the normalization of the content of thyroid hormones in the blood, as the level of triiodothyronine increased from 2.3 ± 0.02 to 5.5 ± 0.01 pmol/L, the content of thyroxine increased from 6.1 ± 0.03 to 16.4 ± 0.01 pmol/L,



and the production of thyroid-stimulating pituitary hormone decreased from 7.8 ± 0.04 to 2.6 ± 0.05 $\mu\text{U/ml}$. An increase in the function and number of CD8^+ cells from 13.9 ± 0.47 to $29.6 \pm 1.18\%$ after a course of hypoxotherapy prevents the progression of the autoimmune process and contributes to the restoration of the hormonal process, which in turn leads to positive trends in the neurological status of patients, improved mental performance, and fine coordination of movements: according to the results of the Anfimov's correction test, the mental productivity coefficient increased in children from 483.6 ± 12.1 to 873.6 ± 17.4 , and in adolescents from 712.0 ± 18.3 to 1119.6 ± 24.7 ; the time for passing the Thorndike labyrinth decreased in children from 110 ± 4 to 80 ± 2 s, in adolescents from 100 ± 5 to 65 ± 4 s. There were no complications or deterioration of the patient's conditions associated with the therapy.

Conclusion. The therapeutic effect of hypoxotherapy is realized not only through the strengthening of compensatory mechanisms ensuring the delivery of oxygen to the tissues, but also through the inhibition of humoral immune reactions and stimulation of the T-cell link of immunity in patients with autoimmune thyroiditis. Positive hormonal-immunological and neurological changes in children and adolescents with autoimmune thyroiditis after hypoxotherapy indicates the advisability of its inclusion in the pathogenetic therapy regimens for patients with autoimmune thyroiditis.

Keywords: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyroid status, hypoxotherapy, immunity, nervous system

■ ВВЕДЕНИЕ

Все процессы жизнедеятельности человека находятся под контролем трех регулирующих систем – нервной, эндокринной и иммунной [1]. Тесная взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем обуславливает не только их взаимодействие в физиологических условиях, но и сопряженное включение в патологический процесс [2, 3]. Ярким примером нейроиммуноэндокринных взаимодействий является аутоиммунный тиреоидит (АИТ). В структуре тиреоидной патологии аутоиммунному тиреоидиту принадлежит ведущее место. В основе патогенеза АИТ лежит развитие иммунопатологического процесса против антигенов щитовидной железы (ЩЖ) с развитием стойкого гипотиреоза. В свою очередь, дефицит тиреоидных гормонов влияет на многие физиологические функции и метаболические процессы в организме. Особенно чувствительна к гормонам ЩЖ нервная система: угнетается развитие ткани мозга и высшая нервная деятельность, что особенно ощутимо в детском возрасте; развивается гипотиреоидная энцефалопатия, которая характеризуется снижением психической активности и интеллекта, ослаблением условной и безусловной рефлекторной деятельности [4]. Учитывая специфическую зависимость ментальных процессов от уровня тиреоидных гормонов в крови, трудно переоценить вред, наносимый патологией щитовидной железы интеллектуальному потенциалу общества. Далеко не всегда нормализация гормонального фона препаратами тиреоидных гормонов и традиционные средства коррекции нарушений иммунологических и неврологических показателей приводят к улучшению состояния данной категории пациентов [5, 6]. Все перечисленные факты объясняют необходимость поиска новых методов лечения данной формы патологии. Поскольку одной из целей

восстановительной медицины в настоящее время является внедрение высокоэффективных с медицинской и экономической точек зрения немедикаментозных методов повышения функциональных резервов организма, то нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) в ходе проведения курса гипокситерапии вполне может использоваться в лечении данного заболевания, тем более что в литературе представлен многолетний опыт терапии различных заболеваний методом ИГТ [7–14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная оценка эффективности гипокситерапии в коррекции нейроэндокриноиммунных нарушений у детей и подростков с гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Курс нормобарической интервальной гипоксической тренировки на фоне гормонотерапии прошли 145 детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет с диагнозом «аутоиммунный тиреоидит в стадии гипотиреоза». Контрольную группу составили 105 детей и подростков с АИТ того же возраста, получавших только заместительную медикаментозную терапию (L-тироксин в дозе 50–150 мкг) без курса ИГТ. Несмотря на проводимую заместительную гормонотерапию, далеко не всегда удавалось добиться стойкой компенсации гипотиреоза и коррекции нарушений иммунной и нервной систем.

По результатам гипоксического теста были подобраны индивидуальные режимы гипокситерапии, стимулирующие продукцию тиреоидных гормонов. Гипоксическая смесь подавалась от гипоксикатора фирмы «Био-Нова-204» (Россия), конвертирующего комнатный воздух в гипоксическую смесь с регулируемым содержанием кислорода. В наших исследованиях каждый сеанс включал 4 серии пятиминутного вдыхания гипоксической смеси. За кратковременным вдыханием гипоксической смеси следовали интервалы дыхания обычным комнатным воздухом (нормоксические интервалы) такой же длительности. Период лечения составил 15 суток.

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по содержанию в крови свободных фракций гормонов трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), уровень которых определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы Bio-Rad Laboratories (США) на приборе Stat fax 303+ фирмы Awareness technology (США). Аутоиммунная природа заболевания подтверждалась на основании повышенного уровня антител к тиреопероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину (ТГ). Критерием исключения из обследования являлись нормальные титры антител к ТПО и ТГ у пациентов с повышенным уровнем ТТГ, что позволяло с высокой долей вероятности исключить аутоиммунное происхождение субклинического гипотиреоза.

Определение субпопуляций лимфоцитов проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с применением моноклональных антител против антигенов $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $D20^+$. Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) выявляли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли в реакции с полиэтиленгликолем по Фальку.



Для оценки когнитивных нарушений определяли изменение внимания (корректурная проба по таблице Анфимова). Результаты тестов оценивались по количеству допущенных ошибок и времени выполнения тестов. Изменения тонкой координации движений определяли по количеству выходов за пределы лабиринта Торндайка либо по количеству касаний к его границам при непрерывном ведении карандашом линии внутри лабиринта от входа в него до выхода из лабиринта. Методом омегаметрии определялся уровень бодрствования. В качестве интегрального физиологического показателя уровня бодрствования и психоэмоциональной устойчивости были использованы сверхмедленные физиологические процессы по параметрам омега-потенциала, дискретно регистрируемого с поверхности головы и тела в состоянии покоя и в разные интервалы времени после функциональной нагрузки. Учитывалось, что уровень омега-потенциала, характеризующий стабилизацию функционального состояния вегетативного и гемодинамического обеспечения, в норме находится в пределах от -20 до -40 мВ. Рефлексометрия проводилась с помощью рефлексометра с пьезоэлектрическим датчиком по разработанной нами методике [15].

Обследования проводились как в динамике до и после лечения, так и у лиц контрольной группы. Исследование осуществлялось в соответствии с этическими принципами биомедицинских исследований с участием человека. Все обследуемые были ознакомлены с целью и дизайном работы и подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом КБГУ (протокол № 31/5 от 09.10.2025). Пациентов информировали о порядке проведения гипокситерапии и безопасности используемой методики.

Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с правилами математической статистики с использованием программы Microsoft Excel и Statistica 6.0 для Windows. При анализе достоверности динамики показателей использовали t -критерий Стьюдента для парных измерений. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее групповое значение величины, m – ошибка средней. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали проведенные нами исследования, у детей и подростков с гипотиреозом в патологический процесс вовлекаются иммунная система, центральная нервная система, периферические нервы и мышцы. Чаще всего страдала эмоциональная сфера, это проявлялось подавленным настроением, заторможенностью, депрессией, апатией, безразличием к окружающему. У 84% обследованных отмечены существенное снижение познавательной функции, неспособность концентрировать внимание, ухудшение памяти, сонливость днем и бессонница ночью.

Об ухудшении работы мозга свидетельствовали изменения показателей умственной работоспособности у обследуемых, о чем мы судили по психологическим тестам. Отмечалось большое количество ошибок при выполнении тестов на характеристику возбудительного процесса, большое количество нарушений дифференцировок при исследовании дифференцировочного торможения, большее количество ошибок при меньшем количестве проверенных знаков в тесте на запаздывающее торможение; была нарушена тонкая координация движений по результатам прохождения лабиринта Торндайка. Кроме того, у детей и подростков с АИТ выявлены двигательные

расстройства, которые проявлялись в основном замедлением всех компонентов произвольных и рефлекторных движений, происходило замедление сокращения мышц, времени их расслабления и задержки рефлекторных сокращений. У 38% обследованных отмечались явления дизартрии, обусловленные снижением подвижности губ и языка, а также отеком голосовых связок, что приводило к снижению тембра голоса и охриплости. Сухожильные рефлексы у детей и подростков также были значительно замедлены (продолжительность сухожильного рефлекса у пациентов 395 ± 15 мс при норме 270 ± 30 мс) вследствие удлинения фазы релаксации. Отмечалась слабость в мышцах проксимальных отделов рук и ног.

На электроэнцефалограмме на фоне снижения индекса альфа-активности в затылочных отведениях появлялись низкоамплитудные тета- и дельта-волны. Значения омега-потенциала у детей и подростков с АИТ составили в среднем $14,57\pm1,3$ мВ, что свидетельствовало о низком уровне бодрствования с психологическими и клиническими проявлениями астенического состояния, ограничением приспособительных возможностей основных регуляторных систем, снижением адаптивных функциональных резервов и неспецифической резистентности организма к стрессорным воздействиям.

После 15-дневного курса ИГТ у детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом наблюдались определенные положительные сдвиги в неврологическом статусе. Прежде всего отмечено статистически достоверное ($p<0,05$) улучшение показателей умственной работоспособности и тонкой координации движений. В качестве примера приведем результаты оценки умственной работоспособности по корректурному тесту Анфимова (табл. 1).

Как следует из табл. 1, повысились коэффициенты точности выполнения задания и умственной продуктивности, увеличилась скорость переработки зрительной информации в ходе выполнения теста, что, соответственно, сокращает время, затрачиваемое на выполнение тестов на характеристику возбудительного и тормозного процессов при одновременном уменьшении количества ошибок, а при прохождении лабиринта Торндайка (табл. 2) сократилось время прохождения, уменьшилось

Таблица 1
Результаты корректурного теста по таблице Анфимова ($M\pm m$)
Table 1
Results of the corrective test according to the Anfimov's table ($M\pm m$)

Показатель	Дети		Подростки	
	до ИГТ	после ИГТ	до ИГТ	после ИГТ
Коэффициент точности выполнения задания	$0,6\pm0,02$	$0,8\pm0,03^*$	$0,8\pm0,01$	$0,9\pm0,02^*$
Коэффициент умственной продуктивности	$483,6\pm12,1$	$873,6\pm17,4^*$	$712,0\pm18,3$	$1119,6\pm24,7^*$
Объем зрительной информации, бит	$478,4\pm10,4$	$648,2\pm14,2^*$	$528,3\pm17,6$	$738,4\pm20,2^*$
Скорость переработки информации, бит/с	$1,6\pm0,06$	$2,5\pm0,08^*$	$1,9\pm0,05$	$2,9\pm0,08^*$
Устойчивость внимания	$26,9\pm1,2$	$57,5\pm2,6^*$	$42,4\pm2,2$	$103,7\pm4,5^*$

Примечание: * $p<0,05$ – по сравнению с показателями до курса ИГТ.



количество касаний и выходов за пределы лабиринта. Таким образом, можно заключить, что в результате интервальной гипоксической тренировки повысились концентрация и иррадиация возбудительного и тормозного процессов, улучшились их сила и подвижность. После курса ИГТ показатели всех корректурных тестов и у детей, и у подростков в условиях адаптации к гипоксическому воздействию достоверно улучшаются.

Кроме того, у детей и подростков отмечалось улучшение настроения; движения стали более активными. Рефлексометрия, проводимая после ИГТ, показала существенное укорочение длительности сухожильных рефлексов (290 ± 15 мс) по сравнению с показателями до лечения (395 ± 15 мс). На электроэнцефалограмме после гипокситерапии активность альфа-ритма по сравнению с фоновыми данными нарастала в затылочных отведениях. Выявлены положительные изменения и по данным омегаметрии: так, после курса ИГТ значение омега-потенциала у детей и подростков составляло $-26,5 \pm 1,7$ мВ, что характеризовало оптимальный уровень бодрствования и усиление адаптационных возможностей основных регуляторных систем.

Положительная динамика была отмечена и в гормональном статусе пациентов. В результате курса ИГТ нормализовалось содержание в крови тиреоидных гормонов. Уровень T_3 возрос с $2,3 \pm 0,02$ до $5,5 \pm 0,01$ пмоль/л, содержание T_4 возросло с $6,1 \pm 0,03$ до $16,4 \pm 0,01$ пмоль/л, и снизилась продукция ТТГ с $7,8 \pm 0,04$ до $2,6 \pm 0,05$ мкМЕ/мл.

Наиболее ценной находкой оказалось иммуномодулирующее действие курса интервальной гипоксической тренировки. В процессе адаптации к гипоксии у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом наблюдались определенные положительные сдвиги в иммунном статусе: прежде всего отмечены статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества исходно сниженных общих Т-лимфоцитов – $CD3^+$ (с $43,6 \pm 1,24$ до $68,3 \pm 2,22\%$) и $CD8^+$ -клеток (с $13,9 \pm 0,47$ до $29,6 \pm 1,18\%$), уменьшение уровня исходно повышенных Т-хелперов – $CD4^+$ (с $55,7 \pm 2,22$ до $35,9 \pm 1,14\%$), нормализация иммунорегуляторного индекса. Исследование показателей гуморального иммунитета в динамике выявило снижение исходно повышенного количества общих В-лимфоцитов ($CD20^+$); одновременно у большинства пациентов после курса ИГТ констатировано статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня сывороточных IgA, IgM, IgG, кроме того, снизилось содержание циркулирующих иммунных комплексов. Важно отметить, что после лечения значительно уменьшилась

Таблица 2
Результаты теста прохождения лабиринта Торндайка ($M \pm m$)

Table 2
Results of the Thorndike Maze Test ($M \pm m$)

Показатель	Дети		Подростки	
	до ИГТ	после ИГТ	до ИГТ	после ИГТ
Время прохождения лабиринта, с.	110 ± 4	$80 \pm 2^*$	100 ± 5	$65 \pm 4^*$
Количество касаний границ лабиринта	12 ± 2	$4 \pm 1^*$	10 ± 2	$2 \pm 1^*$
Количество выходов за пределы лабиринта	5 ± 1	$2 \pm 1^*$	3 ± 1	не выявлено

Примечание: * $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до курса ИГТ.

концентрация антитиреоидных антител, повышенный титр которых в конечном итоге и приводил к гипофункции щитовидной железы. Так, у пациентов с АИТ было отмечено снижение титра антител к тиреопероксидазе ЩЖ на 58%, к тиреоглобулину – на 42%. Положительные сдвиги иммунологических показателей после курса ИГТ особенно важны, так как иммунологическое звено занимает ведущее место в патогенезе АИТ.

Выявленная положительная динамика заболевания после курса ИГТ позволила в 58% случаев снизить дозу принимаемого гормона L-тироксина, а у 27% детей заместительная гормональная терапия вообще была отменена, и им были рекомендованы повторные курсы ИГТ (1 раз в полгода); у оставшейся части пациентов дозы принимаемых препаратов не были изменены, однако после ИГТ они чувствовали себя значительно лучше.

Ни в одном случае каких-либо осложнений от проводимой терапии или ухудшения состояния пациентов не было отмечено. Катамнестические наблюдения за пациентами, проведенные спустя 6–8 месяцев после лечения, показали, что положительный эффект гипокситерапии сохраняется на протяжении всего этого времени.

У детей контрольной группы в ходе проведения 15-суточной медикаментозной терапии статистически достоверных изменений лабораторных показателей не произошло и, несмотря на некоторое уменьшение выраженности жалоб, полной их нормализации не наступило.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечебное действие нормобарической интервальной гипоксической тренировки реализуется не только через усиление компенсаторных механизмов, обеспечивающих доставку кислорода в ткани, но и через торможение гуморальных иммунных реакций и стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Повышение функции и количества CD8⁺-клеток после курса гипокситерапии предотвращает прогрессирование аутоиммунного процесса и способствует восстановлению функции щитовидной железы, что, в свою очередь, приводит к положительной динамике в неврологическом статусе пациентов. Положительная гормонально-иммунологическая и неврологическая динамика у детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом после интервальной гипоксической тренировки свидетельствует о целесообразности ее включения в схемы патогенетической терапии пациентов с данной патологией.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akmayev I. Neuroimmunoendocrinology: evidence and hypothesis. *Problems of Endocrinology*. 1997;43(1):3–9. doi: 10.14341/probl19974313-9 (in Russian)
2. Stepanov A., Seleznev A., Ponomarev D. et al. Neuroimmunoendocrine support of general biological organism reactions to adverse external factors. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;4:196–200. doi: 10.17816/bmma62828 (in Russian)
3. Bashkina O., Samotruieva M., Azhikova A. et al. Neuroimmunoendocrine regulation of the skin functioning. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(5):807–820. doi: 10.15789/1563-0625-2019-5-807-820 (in Russian)
4. Petunina H., Trukhina L. *Thyroid gland diseases*. Moscow, GEOTAR-Media Publ. 2011:216 p. (in Russian)
5. Morgunova T., Fadeyev V. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroid hormonal drugs: one or two hormones? *Problems of Endocrinology*. 2005;51(1):53–56. doi: 10.14341/probl200551153-56 (in Russian)
6. Abazova Z. A new approach in treatment strategy of subclinical hyperthyroidism. *Fundamental research*. 2013;3-1:13–16. (in Russian)
7. Ignatenko G. Theoretical background of hypoxotherapy. *Russian Medicine*. 2023;29(5):383–398. doi: 10.17816/medjrf567954 (in Russian)



8. Borukaeva I., Abazova Z., Ivanov A., et al. Effect of interval hypoxotherapy on the immune status of hypertensive patients. *Russian Journal of Immunology*. 2024;27(2):273–280. doi: 10.46235/1028-7221-16833-EOI (in Russian)
9. Balykin M., Sagidova S., Zharkov A. et al. Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1 α expression and morphofunctional changes in the myocardium. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2017;2:126–135. doi: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227 (in Russian)
10. Borukaeva I., Abazova Z., Ivanov A. et al. Preservation of the immunomodulatory effect of interval hypoxotherapy after coronavirus infection in the long-term period. *Medical Immunology (Russia)*. 2023;25(4):809–814. doi: 10.15789/1563-0625-POT-2767 (in Russian)
11. Abazova Z. An immunomodulating effect of normobaric hypoxotherapy in rehabilitation of patients with diffuse toxic goiter. *Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2007;1:35–37. (in Russian)
12. Ignatenko G., Bagriy A., Ignatenko T. et al. Possibilities and Prospects of Hypoxotherapy Application in Cardiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(4):245–252. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252 (in Russian)
13. Abazova Z., Ivanov A., Borukaeva I. et al. The application of normobaric hypoxotherapy for the subclinical hypothyroidism. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2015;92(2):28–31. doi: 10.17116/KURORT2015228-31 (in Russian)
14. Ignatenko G., Dubovaya A., Naumenko Yu. et al. Interval normobaric hypoxotherapy as a method of non-drug correction of arterial hypertension in adolescents. *Practical medicine*. 2024;22(3):81–84. doi: 10.32000/2072-1757-2024-3-81-84 (in Russian)
15. Abazova Z., Baisiev A., Koumykov V. et al. A method for rapid diagnosis of thyroid malfunction. *Biomedical Engineering*. 2005;39(3):103–105. (in Russian)



Борукаева И.Х.✉, Кипкеева Т.Б., Иванов А.Б., Шокуева А.Г., Абазова З.Х., Шагумов К.Ю.,
Молов А.А., Шаваева Ф.В., Шерхов З.Х., Шогенова З.А.
Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,
Нальчик, Россия

Диагностическая значимость определения маркеров метаболизма и гормонов для осуществления мониторинга эффективности адаптации студентов к интервальной гипоксии в условиях «академического» стресса

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: руководство научным исследованием – Борукаева И.Х.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Кипкеева Т.Б.; рецензирование рукописи и внесение предложений по доработке – Иванов А.Б.; сбор и анализ литературных источников – Шокуева А.Г.; рецензирование рукописи и внесение предложений по доработке – Абазова З.Х.; организация координации исследовательской группы – Шагумов К.Ю.; координация исследовательской группы – Молов А.А.; рецензирование рукописи и внесение предложений по доработке – Шаваева Ф.В.; организация координации исследовательской группы – Шерхов З.Х.; сбор и анализ литературных источников – Шогенова З.А.

Этическое заявление: исследование проводилось в полном соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации; экспериментальный протокол был утвержден этическим комитетом Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова (протокол № 7/11 от 20.02.2025).

Финансирование: исследование выполнено при поддержке внутреннего гранта Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова (договор № 49) и программы развития «Приоритет-2030».

Подана: 20.04.2026

Принята: 05.08.2026

Контакты: irborukaeva@yandex.ru

Резюме

Введение. «Академический» стресс у студентов сопровождается дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, развитием инсулинорезистентности и нарушением энергетического обмена. Интервальная гипоксия (ИГ) рассматривается как перспективный немедикаментозный метод повышения адаптационных возможностей.

Цель. Определить степень диагностической ценности изменения показателей лабораторных метаболических (свободные жирные кислоты, β -гидроксибутират) и гормональных (кортизол) тестов при оценке адаптационных процессов у студентов старших курсов медицинского вуза в процессе воздействия «академического» стресса и интервальной гипоксии.

Материалы и методы. В контролируемом исследовании участвовали 80 студентов-медиков 6-го курса ($22,4 \pm 0,4$ года), разделенных на основную группу ($n=40$) и контрольную ($n=40$). В течение 10 суток студенты обеих групп подвергались моделированному академическому стрессу (экзаменационные задания, симуляционные станции). Основная группа студентов дополнительно проходила 20 сеансов интервальной гипоксической тренировки (нормобарическая гипоксия, 11% O_2). До и после курса определяли уровни кортизола, глюкозы, инсулина, HOMA-IR, β -гидроксибутирата, липидограммы, а также проводили тест Струпа и использовали шкалу воспринимаемого стресса PSS-10.



Результаты. У студентов контрольной группы отмечены увеличение показателя НОМА-IR (с 3,14 до 4,28, $p < 0,001$), дислипидемия и снижение когнитивных функций. В основной группе пациентов после курса ИГТ наблюдались достоверное снижение уровня кортизола (с 161,91 нмоль/л до 125,73 нмоль/л), НОМА-IR (с 3,27 до 2,34), повышение – свободных жирных кислот (с 0,47 ммоль/л до 0,72 ммоль/л) при снижении концентрации кетоновых тел, улучшение липидограммы, сокращение времени теста Струпа (с 426,19 с. до 346,24 с.) и повышение точности, снижение уровня стресса по PSS-10 (с 24,21 балла до 12,45 балла), а также значительный рост баллов итоговой аккредитации (с 67,91 до 87,63).

Заключение. Интервальная гипоксическая тренировка способствует системной адаптации: снижает нейроэндокринное напряжение, улучшает чувствительность к инсулину, повышает «метаболическую гибкость», оптимизирует липидный профиль и улучшает когнитивные функции у студентов в условиях «академического» стресса. Лабораторные маркеры (кортизол, СЖК, β -гидроксибутират, НОМА-IR) проявили себя как информативные тесты оценки эффективности адаптации к интервальной гипоксии.

Ключевые слова: интервальная гипоксия, академический стресс, кортизол, кетогенез, кетоновые тела, свободные жирные кислоты, когнитивные функции

Borukaeva I.✉, Kipkeeva T., Ivanov A., Shokueva A., Abazova Z., Shkhagumov K., Molov A., Shavaeva F., Sherkhov Z., Shogenova Z.
Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Diagnostic Value of Determining Metabolic and Hormonal Markers for Monitoring the Effectiveness of Students' Adaptation to Interval Hypoxia under Conditions of "Academic" Stress

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: scientific supervision – Borukaeva I.; research concept and design, editing, material collection, processing, text writing – Kipkeeva T.; manuscript reviewing and making proposals for revision – Ivanov A.; literary sources collection and analysis – Shokueva A.; manuscript reviewing and making proposals for revision – Abazova Z.; organization of coordination of the research group – Shkhagumov K.; organization of coordination of the research group – Molov A.; manuscript reviewing and making proposals for revision – Shavaeva F.; organization of coordination of the research group – Sherkhov Z.; literary sources collection and analysis – Shogenova Z.

Ethics statement: the study was conducted in full compliance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki; the experimental protocol was approved by the Ethics Committee of the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (Protocol No. 7/11 dated February 20, 2025).

Funding: the study was supported by an internal grant from the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (Agreement No. 49) and the Priority-2030 program.

Submitted: 20.04.2026

Accepted: 05.08.2026

Contacts: irborukaeva@yandex.ru

Abstract

Introduction. Academic stress in students is accompanied by dysregulation of the hypothalamic pituitary-adrenal axis, insulin resistance onset, and impaired energy

metabolism. Interval hypoxia (IH) is considered as a promising non-drug method of increasing adaptation capabilities.

Purpose. To determine the diagnostic value of changes in laboratory metabolic (free fatty acids, β -hydroxybutyrate) and hormonal (cortisol) tests when assessing adaptation processes in senior medical students exposed to "academic" stress and intermittent hypoxia.

Materials and methods. The controlled study involved 80 medical students of the 6th year (22.4 ± 0.4 years), divided into the main group ($n=40$) and the control group ($n=40$). For 10 days, both groups were subjected to simulated academic stress (examination tasks, simulation stations). The main group additionally underwent 20 sessions of interval hypoxic training (normobaric hypoxia, 11% O_2). Before and after the course, the levels of cortisol, glucose, insulin, HOMA-IR, β -hydroxybutyrate, and lipidogram were determined, as well as the Strup test and the PSS-10 perceived stress scale were conducted.

Results. In the control group, there was a deterioration of metabolic parameters: an increase in HOMA-IR (from 3.14 to 4.28, $p1 < 0.001$), androgynous shifts in lipid profiles, and a decrease in cognitive functions. In the main group, after the course of IGT, there was a significant decrease in cortisol (from 161.91 nmol/l to 125.73 nmol/l), HOMA-IR (from 3.27 to 2.34), an increase in free fatty acids (from 0.47 mmol/l to 0.72 mmol/l) with a decrease in ketone bodies, improvement of the lipidogram, reduction of Strup test time (from 426.19 s to 346.24 s) and increased accuracy, a decrease in PSS-10 stress level (from 24.21 points to 12.45 points), as well as a significant increase in final accreditation scores (from 67.91 to 87.63).

Conclusion. Interval hypoxic training promotes systemic adaptation: reduces neuroendocrine stress, improves insulin sensitivity, increases metabolic flexibility, optimizes the lipid profile and improves cognitive functions in students under academic stress. Laboratory markers (cortisol, SHC, β -hydroxybutyrate, HOMA-IR) are informative criteria for the effectiveness of adaptation to interval hypoxia.

Keywords: interval hypoxia, academic stress, cortisol, ketogenesis, ketone bodies, free fatty acids, cognitive functions

■ ВВЕДЕНИЕ

«Академический» стресс представляет собой одну из наиболее распространенных форм хронического психосоциального напряжения у студентов и лиц, вовлеченных в интенсивную учебную или когнитивную деятельность, и ассоциируется с нарушениями нейроэндокринной регуляции, метаболизма и сердечно-сосудистой системы. Хотя основное внимание в исследовании уделяется студентам, находящимся в условиях интеллектуальной перегрузки, важно отметить, что эта проблема выходит далеко за рамки студенческой среды и затрагивает широкий круг лиц, подверженных подобным нагрузкам. В условиях затяжного образовательного дистресса формируются стойкие изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) с повышением или дисрегуляцией секреции кортизола, что сопровождается изменением реактивности на дополнительные стрессоры, включая гипоксию [1]. Ключевым эффектом хронического стресса является действие кортизола на инсулиновые рецепторы, нарушение их деятельности, что приводит к развитию



инсулинорезистентности (ИР) и подавлению липолиза и, соответственно, – выходу свободных жирных кислот (СЖК) для кетогенеза [2]. Кетоновые тела выступают альтернативным источником энергии для центральной нервной системы и скелетной мускулатуры в условиях нехватки традиционных энергетических субстратов, формируясь под действием длительного стрессового фактора [3]. Систематическое развитие нейроэндокринных и метаболических расстройств неизбежно приводит к снижению когнитивных функций: памяти, концентрации внимания и умственной выносливости, что прямо сказывается на эффективности обучения. Учитывая это, особенно важным становится разработка действенных немедикаментозных подходов, ориентированных на усиление адаптационных возможностей и сохранение интеллектуальной работоспособности в условиях длительного академического давления. Одним из перспективных немедикаментозных подходов к коррекции стресс-индуцированных нарушений рассматривается интервальная гипоксия (ИГ), способная индуцировать контролируемые адаптационные сдвиги на системном, органном и молекулярном уровнях, оптимизируя энергетический обмен и повышая резистентность организма к тяжелым внешним нагрузкам [4]. В рамках изучения механизмов адаптации и дезадаптации организма человека особое значение придается экзогенной гипоксии как одному из ключевых факторов окружающей среды. Понимание диагностической значимости маркеров адаптации к интервальной гипоксии у студентов в состоянии «академического» стресса и других возрастных и профессиональных групп, подверженных аналогичному стрессу, представляется принципиально важным для разработки персонализированных программ профилактики и реабилитации [5]. Интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ) выступает в качестве метаболического стрессора, способствующего перестройке энергетического обмена в направлении использования более эффективных экономичных субстратов при одновременной стимуляции процесса кетогенеза. Ключевым показателем данного смещения считается β -гидроксибутират – главный компонент кетоновых тел [6]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что даже однократное воздействие нормобарической гипоксии сопровождается стимуляцией липолиза и ростом уровня СЖК в плазме крови, что формирует условия для усиления процессов кетогенеза [7]. Результаты выполненного исследования демонстрируют, что как прерывистое, так и постоянное воздействие гипоксии продолжительностью 6 часов способствует временному возрастанию уровня β -гидроксибутиратов, при этом эффективность максимальна при голодании и снижается после приема пищи, когда повышенный уровень инсулина препятствует высвобождению жирных кислот из адипоцитов. Повышение индекса инсулинорезистентности жировой ткани в ходе гипоксического стресса подчеркивает решающую значимость активации расщепления липидов и поступления жирных кислот в печень при развитии гипокетонемии в ответ на гипоксическое воздействие [8]. Установлено, что усиление синтеза СЖК связано с активацией процесса митохондриального биогенеза в скелетной мускулатуре и повышением выносливости организма, что свидетельствует об эффективном использовании окислительных субстратов в условиях гипоксии [9]. Результаты экспериментальных работ демонстрируют, что во время развития кетоза в мозге уменьшается скорость распада глюкозы, частично переключаясь на использование β -гидроксибутирата и ацетоацетата в процессах окислительного фосфорилирования. Перевод метаболических путей на кетоновые тела обеспечивает сохранение равновесия

энергетического обмена в нейронах даже при ограничении поступления кислорода, одновременно снижая выраженность гипогликемии и проявлений очаговой ишемии [10]. Следовательно, хотя метаболическая эффективность интервальных гипоксических нагрузок уже продемонстрирована, однако остаются не до конца изученными возможности лабораторной оценки ее эффективности с использованием биохимических и гормональных маркеров, отражающих перестройку энергетического обмена и стресс-реализующих систем. В этой связи актуальным является всестороннее лабораторное исследование динамики уровня кортизола, свободных жирных кислот и кетоновых тел в качестве ключевых параметров, свидетельствующих об адаптационных процессах в организме студентов-медиков при одновременном влиянии академического напряжения и интервальной гипоксии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить степень диагностической ценности изменения показателей лабораторных метаболических (свободные жирные кислоты, β -гидроксибутират) и гормональных (кортизол) тестов при оценке адаптационных процессов у студентов старших курсов медицинского ВУЗа в процессе воздействия «академического» стресса и интервальной гипоксии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Продолжительное контролируемое исследование было реализовано в симуляционном центре Кабардино-Балкарского государственного университета. Участниками стали 80 студентов последнего курса обучения (6-й год обучения) среднего возраста $22,4 \pm 0,4$ года, которые были рандомизированы на две равные группы: основную группу (ОГ, $n=40$), прошедшую программу интервальной гипоксической тренировки, и контрольную группу (КГ, $n=40$), которая не подвергалась влиянию пониженного уровня кислорода. Критерии включения: отсутствие активных форм хронических заболеваний, обостренных соматических или психических расстройств, а также индивидуальной непереносимости гипоксии. Все добровольцы предоставили письменное согласие на участие в исследованиях.

В течение 10 суток обе группы подвергались аналогичному режиму стрессовой нагрузки, спроектированной под академическую ситуацию напряженного периода в рамках подготовки к итоговой аккредитации. Программа состояла из двух модулей: теоретического и практического. Первый предусматривал ежедневное решение тестового задания из 100 вопросов в рамках 60-минутного временного лимита, имитирующего экзаменационную сессию. Практический модуль стрессовой программы реализовывался в симуляционном медицинском центре при университете в формате прохождения серии стандартизированных клинических станций с жестким временным лимитом и оценочными критериями. Данный модуль включал оказание помощи при дорожно-транспортном происшествии, сопровождавшемся у пострадавшего массивным кровотечением и сочетанной травмой, а также ведение пациента с острым коронарным синдромом и риском остановки кровообращения, неотложную помощь при острой интоксикации наркотическими веществами в условиях затрудненного взаимодействия с агрессивным «сопровождающим». По мере прохождения модуля сложность задач нарастала за счет увеличения количества одновременно предъявляемых клинических проблем и сокращения времени на принятие решения.



Участникам заранее не сообщался весь сценарий, что усиливало компонент стрессорности. Такой формат обеспечивал дополнительное моделирование «академического» стресса.

Участники основной группы прошли нормобарическую интервальную гипоксическую тренировку на аппарате OXYTERRA. До начала цикла всем участникам провели гипоксические пробы для установления индивидуальной чувствительности к гипоксии, с одновременным отслеживанием пульса и сатурации (SpO₂). На основании полученных данных автоматически рассчитывалась оптимальная концентрация кислорода для проведения ИГТ. Гипокситерапия была спланирована с чередованием этапов дыхания газовыми смесями с низкой концентрацией кислорода (11,0%) и нормоксии (20,9%), по 5 минут на каждом этапе. Длительность одного сеанса составляла 40 минут, полный курс состоял из 20 ежедневных процедур. Каждое занятие сопровождалось непрерывным мониторингом показателей SpO₂ и ЧСС.

Забор венозной крови производился утром натощак перед началом курса гипокситерапии и на второй день после его окончания у всех участников исследования. Уровень кортизола и инсулина определяли иммунохимическим методом на полностью автоматизированном иммуноанализаторе Multiplie (Нидерланды), содержание свободных жирных кислот, β -гидроксибутирата, уровень глюкозы и липидов в крови – на биохимическом анализаторе Cobas 8000 (Швейцария). Индекс HOMA-IR рассчитывали на основании полученных значений глюкозы и инсулина. Для проведения психофизиологической диагностики до и после исследования применялись тест Струпа, позволявший регистрировать время реакции и уровень точности выполнения заданий при наличии когнитивной интерференции, а также шкала воспринимаемого стресса PSS-10, предназначенная для оценки степени субъективного напряжения за последний месяц.

Анализ данных осуществлен с применением программного обеспечения Microsoft Office Excel и SPSS 26.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Сравнение зависимых выборок проводилось с использованием парного t-критерия Стьюдента; межгрупповые отличия оценивались методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Результаты представлены в виде среднего значения стандартной ошибки ($M \pm m$). Статистическая значимость принималась при уровне $p < 0,05$.

Согласно данным анкетирования и самоотчетов, у большинства участников на фоне длительного стресса отмечались снижение аппетита, нерегулярные приемы пищи и уменьшение потребления в том числе углеводсодержащих продуктов, что сопровождалось умеренным снижением массы тела в течение предшествующего месяца. В совокупности это позволило рассматривать исходное состояние выборки как относительно однородное по характеру стресс-индуцированных изменений пищевого поведения и нутритивного статуса, с предположительно усиленной мобилизацией эндогенных энергетических резервов и возрастающим вовлечением альтернативных субстратов энергообеспечения (свободных жирных кислот и кетоновых тел), что учитывалось при интерпретации полученных биохимических показателей.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках исследования на начальном этапе обе группы были сопоставимы по всем анализируемым биохимическим, гормональным и психофизиологическим

параметрам. По данным однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) межгрупповые различия отсутствовали, что подтверждает корректность рандомизации.

В контрольной группе за период стрессовой нагрузки зарегистрировано повышение уровня кортизола с $167,36\pm10,38$ нмоль/л до $176,83\pm8,59$ нмоль/л ($p>0,05$), что свидетельствует о стойкой активации ГГНО. У студентов КГ зафиксировано повышение уровня глюкозы с $4,89\pm0,08$ ммоль/л до $5,03\pm0,09$ ммоль/л ($p>0,05$), инсулина с $12,1\pm0,6$ мкЕд/мл до $13,6\pm0,9$ мкЕд/мл ($p>0,05$) и индекса HOMA-IR с $3,14\pm0,12$ до $4,28\pm0,14$ усл. ед. ($p_1<0,001$), что указывает на развитие инсулинорезистентности на фоне хронического повышения кортизола. Концентрация СЖК снизилась с $0,48\pm0,04$ ммоль/л до $0,41\pm0,02$ ммоль/л ($p>0,05$), уровень β -гидроксibuтирата уменьшился с $0,35\pm0,02$ ммоль/л до $0,32\pm0,01$ ммоль/л ($p>0,05$), а содержание кетоновых тел – с $0,42\pm0,03$ ммоль/л до $0,37\pm0,02$ ммоль/л ($p>0,05$, что отражает угнетение липолиза и снижение интенсивности кетогенеза) (табл. 1).

В основной группе, напротив, отмечалось снижение уровня кортизола с $161,91\pm10,21$ нмоль/л до $125,73\pm7,87$ нмоль/л ($p<0,01$), после ИГТ уровень кортизола в ОГ стал достоверно ниже, чем в контрольной. В ОГ наблюдалась противоположная динамика: содержание глюкозы снизилось с $4,96\pm0,12$ ммоль/л до $4,41\pm0,11$ моль/л ($p<0,001$), инсулина – с $12,6\pm0,7$ мкЕд/мл до $8,9\pm0,8$ мкЕд/мл ($p<0,001$), HOMA-IR – с $3,27\pm0,14$ до $2,34\pm0,12$ усл. ед. ($p<0,001$). Межгрупповые различия после ИГТ по всем трем показателям были статистически значимы: уровень СЖК повысился с $0,47\pm0,02$ ммоль/л до $0,72\pm0,03$ ммоль/л ($p<0,001$), тогда как уровень

Таблица 1

Динамика метаболических показателей (углеводный обмен, СЖК, кетоновые тела) и уровня кортизола в ответ на ИГТ

Table 1

Changes in metabolic parameters (carbohydrate metabolism, SJC, ketone bodies) and cortisol level in response to ICT

Параметры	Контрольная группа, до/после стресс-стимуляции	Основная группа, до/после стресс-стимуляции + ИГТ	p-value
Кортизол, нмоль/л	167,36±10,38 176,83±8,59	161,91±10,21 125,73±7,87	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$
Глюкоза, ммоль/л	4,89±0,08 5,03±0,09	4,96±0,12 4,41±0,11	$p_1>0,05$ $p_2<0,001$
Инсулин, мкЕд/мл	12,1±0,6 13,6±0,9	12,6±0,7 8,9±0,8	$p_1>0,05$ $p_2<0,001$
HOMA-IR	3,14±0,12 4,28±0,14	3,27±0,14 2,34±0,12	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
СЖК, ммоль/л	0,48±0,04 0,41±0,02	0,47±0,02 0,72±0,03	$p_1>0,05$ $p_2<0,001$
β -гидроксibuтират, ммоль/л	0,35±0,02 0,32±0,01	0,37±0,03 0,23±0,02	$p_1>0,05$ $p_2<0,001$
Кетоновые тела, ммоль/л	0,42±0,03 0,37±0,02	0,41±0,04 0,28±0,02	$p_1>0,05$ $p_2<0,002$

Примечания: p_1 – достоверность различий между показателями у контрольной группы до и после стресс-стимуляции; p_2 – достоверность различий между показателями основной группы до и после ИГТ; HOMA-IR – индекс оценки инсулинорезистентности, рассчитанный по модели гомеостаза; СЖК – свободные жирные кислоты; β -гидроксibuтират – кетоновое тело.



β -гидроксibuтирата снизился с $0,37 \pm 0,03$ ммоль/л до $0,23 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$), а содержание кетоновых тел – с $0,41 \pm 0,04$ ммоль/л до $0,28 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,002$) (табл. 1).

У представителей КГ после индуцированного стрессового периода отмечено статистически значимое повышение содержания общего холестерина с $4,12 \pm 0,11$ ммоль/л до $4,93 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,001$), триглицеридов с $1,42 \pm 0,09$ ммоль/л до $1,77 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,05$) и ХС-ЛПНП с $2,84 \pm 0,09$ ммоль/л до $3,28 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,05$) на фоне снижения ХС-ЛПВП – с $1,32 \pm 0,05$ ммоль/л до $1,17 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,02$). У представителей ОГ, прошедших курс ИГТ, наблюдалась благоприятная динамика: уровень общего холестерина снизился с $4,76 \pm 0,11$ ммоль/л до $3,83 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$), триглицеридов – с $1,38 \pm 0,05$ ммоль/л до $1,24 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС-ЛПНП – с $2,79 \pm 0,04$ ммоль/л до $2,58 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$), тогда как содержание ХС-ЛПВП повысилось с $1,31 \pm 0,04$ ммоль/л до $1,45 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,01$). При сравнении с контрольной группой по всем показателям липидограммы выявлены статистически значимые различия после ИГТ у основной группы (табл. 2).

Данные теста Струпа, шкалы воспринимаемого стресса PSS-10 и баллов аккредитации представлены в табл. 3.

В контрольной группе время, потраченное на выполнения тестовых заданий, снизилось с $428,61 \pm 24,39$ с. до $423,97 \pm 21,76$ с. ($p > 0,05$), а точность выполнения упала с $82,24 \pm 4,21\%$ до $77,62 \pm 3,89\%$ ($p > 0,05$), что указывает на ухудшение когнитивной гибкости и снижение устойчивости к стрессовым факторам. В ОГ, напротив, зафиксировано сокращение времени выполнения теста с $426,19 \pm 21,83$ с. до $346,24 \pm 12,49$ с. ($p < 0,005$) и повышение точности с $83,71 \pm 3,92\%$ до $95,14 \pm 2,88\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении когнитивных функций. Уровень субъективного стресса в КГ повысился с $24,61 \pm 1,27$ балла до $28,49 \pm 1,83$ балла ($p > 0,05$), тогда как в ОГ отмечено его снижение с $24,21 \pm 1,67$ балла до $12,45 \pm 1,03$ балла ($p < 0,001$). Баллы за итоговую

Таблица 2
Динамика изменений показателей липидного профиля у испытуемых контрольной и основной групп до и после интервальной гипоксической тренировки

Table 2
Changes in lipid profile parameters in subjects of the control and main groups before and after interval hypoxic training

Параметры	Контрольная группа, до/после стресс-стимуляции	Основная группа, до/после стресс-стимуляции + ИГТ	p-value
Холестерин общий, ммоль/л	$4,12 \pm 0,11$ $4,93 \pm 0,13$	$4,76 \pm 0,11$ $3,83 \pm 0,09$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	$1,42 \pm 0,09$ $1,77 \pm 0,07$	$1,38 \pm 0,05$ $1,24 \pm 0,04$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,32 \pm 0,05$ $1,17 \pm 0,04$	$1,31 \pm 0,04$ $1,45 \pm 0,03$	$p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,01$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$2,84 \pm 0,09$ $3,28 \pm 0,11$	$2,79 \pm 0,04$ $2,58 \pm 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечания: p_1 – достоверность различий между показателями у контрольной группы до и после стресс-стимуляции; p_2 – достоверность различий между показателями основной группы до и после ИГТ; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 3
Изменение когнитивных показателей (тест Струпа) и уровня стресса (PSS-10) у студентов старших курсов университета под влиянием ИГТ
Table 3
Changes in cognitive performance (Stroop test) and stress level (PSS-10) in senior students under the influence of IHT

Параметры	Контрольная группа, до/после стресс-стимуляции	Основная группа, до/после ИГТ	p-value
Тест Струпа: время, сек.	428,61±24,39 423,97±21,76	426,19±21,83 346,24±12,49	p ₁ >0,05 p ₂ <0,005
Тест Струпа: точность, %	82,24±4,21 77,62±3,89	83,71±3,92 95,14±2,88	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
PSS-10 (стресс), баллы	24,61±1,27 28,49±1,83	24,21±1,67 12,45±1,03	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Оценка аккредитации, баллы	68,42±1,08 70,12±1,29	67,91±1,27 87,63±1,05	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001

Примечания: p₁ – достоверность различий между показателями у контрольной группы до и после стресс-стимуляции; p₂ – достоверность различий между показателями основной группы до и после ИГТ.

аккредитацию у КГ увеличились незначительно: с 68,42±1,08 до 70,12±1,29 балла (p>0,05). В ОГ отмечается выраженный прирост успеваемости студентов: средний балл повысился с 67,91±1,27 до 87,63±1,05 балла (p<0,001).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют рассматривать интервальную гипоксическую тренировку как фактор, запускающий не изолированный, а системный адаптационный ответ, затрагивающий сразу несколько уровней метаболической регуляции. ИГТ запускает комплексную адаптацию, в которой метаболическая регуляция смещается в сторону более экономного использования энергетических субстратов. Повторяющийся гипоксический стимул активирует симпатоадреналовую систему и способствует перестройке углеводного и липидного обменов. В результате этого организм начинает активнее мобилизовать липидные резервы, что сопровождается изменением концентрации свободных жирных кислот в крови.

Снижение уровня показателя инсулинорезистентности можно рассматривать как признак более эффективного направления метаболических процессов на фоне адаптации к гипоксии. При этом в литературе приводятся данные, показывающие, что эффект гипоксии на инсулиновую чувствительность зависит от режима воздействия, длительности нагрузки и исходного состояния организма [11, 12]. Поэтому выявленные изменения следует трактовать не как линейный ответ на ИГТ, а как результат сложной и многоуровневой перестройки регуляции обмена веществ при адаптации к гипоксии.

Повышение уровня СЖК согласуется с данными о том, что гипоксия усиливает липолиз и перераспределяет метаболизм в сторону жировых субстратов. Однако снижение концентрации β-гидроксibuтирата и суммарных кетоновых тел нельзя интерпретировать как простое подавление кетогенеза. Более вероятно, что в условиях



адаптации кетонные тела интенсивнее утилизируются периферическими тканями, а их плазменный уровень снижается на фоне возросшего липидного обмена [13].

Такое сочетание признаков указывает на развитие «метаболической гибкости». Иными словами, организм не только мобилизует жирные кислоты, но и эффективнее распределяет их использование между тканями в зависимости от энергетической потребности. Подобная перестройка может отражать и повышение митохондриальной эффективности, и усиление окислительных механизмов утилизации субстратов [13, 14]. Нейроэндокринный компонент адаптации играет не менее значимую роль, чем собственно метаболический ответ. Хронический стресс поддерживает активацию ГГНО и способствует формированию множества эндокринных нарушений, включая инсулинорезистентность. В таком контексте ИГТ может уменьшать выраженность реакции на стресс и повышать устойчивость организма к дополнительным нагрузкам. Особенно важно, что у студентов старших курсов подобные изменения могут разворачиваться на фоне «академического» стресса, который сам по себе способен усиливать нейроэндокринное напряжение и ухудшать метаболическую стабильность [15]. Это делает ИГТ потенциально значимым инструментом не только для метаболической, но и для психофизиологической адаптации обучающихся. Именно поэтому изменения, выявленные в ходе исследования, могут рассматриваться как маркеры общей адаптационной перестройки организма, а не только как ответ на гипоксию. Кроме того, снижение гормонального и метаболического напряжения создает более благоприятные условия для повышения внимания, когнитивных функций и скорости обработки информации.

Наблюдаемые изменения отражают не только мобилизацию энергетических ресурсов, но и более высокую функциональную эффективность регуляторных систем организма, что можно наблюдать с помощью лабораторных маркеров адаптации организма к ИГТ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические и гормональные маркеры обладают высокой диагностической ценностью в оценке эффективности адаптации к интервальной гипоксии у студентов старших курсов медицинской академии в условиях «академического» стресса. Изменения показателей стресс-реализирующей системы, углеводного и липидного обмена, уровня свободных жирных кислот, β -гидроксибутирата, а также индекса HOMA-IR позволяют объективно судить о степени напряжения адаптационных механизмов, выраженности стресс-индуцированных метаболических нарушений и эффективности их коррекции под влиянием интервальной гипоксической тренировки. Снижение уровней глюкозы, инсулина и HOMA-IR, нормализация липидного профиля, перестройка энергетического обмена в сторону более эффективной утилизации жировых субстратов и уменьшение признаков хронического стрессового напряжения свидетельствуют о том, что указанные маркеры могут быть использованы в качестве информативных лабораторных критериев адаптационного ответа. Их комплексная оценка в сочетании с психофизиологическими показателями расширяет возможности ранней диагностики дезадаптации, мониторинга функционального состояния организма и контроля эффективности интервальной гипокситерапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bulgakova S., Romanchuk N. The Participation of Hormones in the Processes of Cognitive and Socio-Emotional Aging. *Bulletin of Science and Practice*. 2020;6(8):97–129. doi: 10.33619/2414-2948/57/09 (in Russian)
2. Lyubin G., Prikhozhiy S., Prikhozhaya X. Obesity: insulin is the accused. *Meditsinskie novosti*. 2022;9:40–42. (in Russian)
3. Chubenko V., Moiseyenko V. Metabolic cancer therapy: proof of concept. *Practical oncology*. 2022;23(1):51–60. doi: 10.31917/2301051 (in Russian)
4. Borukaeva I., Shokueva A., Kipkeeva T., et al. Integrative analysis of physiological mechanisms of adaptation to intermittent hypoxia (literature review). *Modern Issues of Biomedicine*. 2026;10(36):4. doi: 10.24412/2588-0500-2026_10_01_4 (in Russian)
5. Balunov I., Mikhailishchina A., Venyryn A., et al. Artificial intelligence technologies in biomedical research of human adaptation and maladaptation to various environmental factors. *Human Ecology*. 2025;32(1). doi: 10.17816/humeco643537 (in Russian)
6. Briançon-Marjollet A., Netchitaïlo M., Fabre F., et al. Intermittent hypoxia increases lipid insulin resistance in healthy humans: A randomized crossover trial. *J Sleep Res*. 2025;34(2):e14243. doi: 10.1111/jsr.14243
7. Mahat B., Chassé E., Mauger J.F., et al. Effects of acute hypoxia on human adipose tissue lipoprotein lipase activity and lipolysis. *J Transl Med*. 2016;14(1):212. doi: 10.1186/s12967-016-0965-y
8. Marcoux C., Morin R., Mauger J-F., et al. The Effect of Acute Intermittent and Continuous Hypoxia on Plasma Circulating β OHB Levels Under Different Feeding Statuses in Humans. *Front. Physiol*. 2022;13:937127. doi: 10.3389/fphys.2022.937127
9. Huang L., Li T., Zhou M., et al. Hypoxia Improves Endurance Performance by Enhancing Short Chain Fatty Acids Production via Gut Microbiota Remodeling. *Front Microbiol*. 2022;12:820691. doi: 10.3389/fmicb.2021.820691
10. Samoylov V., Maksimov A., Filipova E., et al. Effect of interval hypoxic training on the functional state of human in the terms of hypoxic hypoxia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;4(48):158–163. (in Russian)
11. Thomas A., Belaidi E., Moulin S., et al. Chronic Intermittent Hypoxia Impairs Insulin Sensitivity but Improves Whole-Body Glucose Tolerance by Activating Skeletal Muscle AMPK. *Diabetes*. 2017;66(12):2942–2951. doi: 10.2337/db17-0186
12. Polotsky V.Y., Li J., Punjabi N.M., et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*. 2003;552(1):253–264. doi: 10.1113/jphysiol.2003.048173
13. Miyamoto J., Ohue-Kitano R., Mukouyama H., et al. Ketone body receptor GPR43 regulates lipid metabolism under ketogenic conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2019;116(47):23813–23821. doi: 10.1073/pnas.1912573116
14. Ang J.C., Sun L., Foo S.R., et al. Perspectives on whole body and tissue-specific metabolic flexibility and implications in cardiometabolic diseases. *Cell Rep Med*. 2025;6(9):102354. doi: 10.1016/j.xcrm.2025.102354
15. Borukaeva I., Kipkeeva T., Shokueva A., et al. Diagnostic markers of adaptation to interval hypoxia of senior students under academic stress. *Crimean journal of experimental and clinical medicine*. 2025;15(3):5–13. doi: 10.29039/2224-6444-2025-15-3-5-12 (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.004>



Сохрокова Д.М.¹✉, Сохрокова Н.М.¹, Хоконова Т.М.¹, Ксанаева К.М.²

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

² Городская поликлиника № 1, Нальчик, Россия

Прогностическая модель формирования постковидного синдрома на основе констатации особенностей соотношения содержания матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и цитокинового профиля сыворотки крови

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хоконова Т.М. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, подготовка рукописи; Сохрокова Д.М. – концепция исследования, анализ полученных данных, редактирование; Сохрокова Н.М., Ксанаева К.М. – обработка, редактирование, подготовка рукописи.

Финансирование: исследование проведено в рамках государственного задания FZZR-2023–0005. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей использованных в исследовании материалов и медицинского оборудования авторы не получали.

Благодарности: авторы выражают благодарность М.М. Хамизовой – заведующей кардиологическим отделением Городской клинической больницы № 1 города Нальчика; М.А. Уметову – заведующему кафедрой факультетской терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова; руководству и сотрудникам Городской поликлиники № 1 города Нальчика, в частности главному врачу А.Ф. Каскуловой и заместителю главного врача С.Х. Сижажевой.

Подана: 15.04.2026

Принята: 20.07.2026

Контакты: dcoхpokoba@yandex.ru

Резюме

Введение. Постковидный синдром (длительный COVID-19) характеризуется персистирующим воспалением, дисфункцией эндотелия и нарушениями ремоделирования внеклеточного матрикса. Дисбаланс между матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами рассматривается как ключевое звено фиброзных изменений.

Цель. Разработка бинарной логистической регрессионной модели для прогнозирования формирования постковидного синдрома на основе констатации повышенного соотношения proMMP-1/TIMP-1 с учетом особенностей изменений в уровне IL-10 и CD40L.

Материалы и методы. Обследовано 69 пациентов (29 мужчин и 40 женщин) с постковидным синдромом. У всех были определены уровни IL-10, CD40L, TIMP-1 и proMMP-1 сыворотки крови методом ИФА. Повышенное соотношение proMMP-1/TIMP-1 составляло его значение выше медианы выборки ($>17,3$). Построена бинарная логистическая регрессионная модель с предикторами: IL-10 и CD40L. Качество модели оценивали по AUC-ROC (дискриминация), Nagelkerke R^2 (объясненная дисперсия), Brier score (калибровка).

Результаты. Медиана отношения proMMP-1/TIMP-1 составила 17,3 (IQR: 16,0–19,5). У пациентов с повышенным отношением отмечались более высокие уровни CD40L

и более низкие уровни IL-10 ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно). В многопредикторной модели площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,829 (95% ДИ: 0,727–0,931; $p<0,001$). Nagelkerke R^2 составил 0,371. Brier score – 0,205. IL-10 (ОШ=0,78; 95% ДИ: 0,66–0,93; $p=0,009$) и CD40L (ОШ=1,02; 95% ДИ: 1,00–1,04; $p=0,043$) были независимыми предикторами.

Заключение. Разработанная модель продемонстрировала хорошую дискриминационную способность и удовлетворительную калибровку. Снижение уровня IL-10 и повышение содержания CD40L ассоциированы с протеолитическим дисбалансом в сторону преобладания proMMP-1 над TIMP-1 у пациентов с постковидным синдромом.

Ключевые слова: постковидный синдром, proMMP-1, TIMP-1, IL-10, CD40L, прогностическая модель, AUC-ROC, Nagelkerke R^2 , Brier score

Sokhroкова D.¹✉, Sokhroкова N.¹, Khokonova T.¹, Ksanaeva K.²

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

² City Polyclinic No. 1, Nalchik, Russia

A Prognostic Model of Post-COVID Syndrome Based on the Determination of the Specific Features of the Ratio of Matrix Metalloproteinases, their Inhibitors, and the Cytokine Profile of Blood Serum

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Khokonova T. – material collection and processing, obtained data analysis, manuscript drafting; Sokhroкова D. – research concept, obtained data analysis, editing; Sokhroкова N., Ksanaeva K. – processing, editing, manuscript drafting.

Funding: the study was carried out within the framework of the state assignment FZZR-2023-0005. The authors did not receive financial support from the companies-manufacturers of materials and medical equipment used in the study.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to M. Khamizova, Head of the cardiology department of the Nalchik City Clinical Hospital No. 1, to M. Umetov, Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, and to the management and staff of the Nalchik City Polyclinic No. 1, in particular, to the Chief physician A. Kaskulova and Deputy chief physician S. Sizhazheva.

Submitted: 15.04.2026

Accepted: 20.07.2026

Contacts: dcoxpokoba@yandex.ru

Abstract

Introduction. Post-COVID syndrome (long COVID-19) is characterized by persistent inflammation, endothelial dysfunction, and impaired extracellular matrix remodeling. An imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors is considered a key factor in fibrotic changes.

Purpose. To create a binary logistic regression model to predict the post-COVID syndrome based on an elevated proMMP 1/TIMP 1 ratio, taking into account changes in IL-10 and CD40L levels.

Materials and methods. A total of 69 patients (29 men and 40 women) with post-COVID syndrome were examined. Serum levels of IL-10, CD40L, TIMP-1, and proMMP-1 were



determined by ELISA. An elevated proMMP-1/TIMP-1 ratio was defined as a value above the sample median (>17.3). A binary logistic regression model was built with IL-10 and CD40L as predictors. Model performance was assessed using AUC-ROC (discrimination), Nagelkerke R^2 (explained variance), and Brier score (calibration).

Results. The median proMMP-1/TIMP-1 ratio was 17.3 (IQR: 16.0–19.5). Patients with an elevated ratio had higher CD40L levels and lower IL-10 levels ($p=0.002$ and $p<0.001$, respectively). In the multi-predictor model, the area under the ROC curve (AUC) was 0.829 (95% CI: 0.727–0.931; $p<0.001$). Nagelkerke R^2 was 0.371. The Brier score was 0.205. IL-10 (OR=0.78; 95% CI: 0.66–0.93; $p=0.009$) and CD40L (OR=1.02; 95% CI: 1.00–1.04; $p=0.043$) were independent predictors.

Conclusion. The model created demonstrated good discriminatory ability and satisfactory calibration. Decreased IL-10 and increased CD40L are associated with a proteolytic imbalance towards the predominance of proMMP-1 over TIMP-1 in patients with post-COVID syndrome.

Keywords: post-COVID syndrome, proMMP-1, TIMP-1, IL-10, CD40L, prognostic model, AUC-ROC, Nagelkerke R^2 , Brier score

■ ВВЕДЕНИЕ

Постковидный синдром (длительный COVID-19) характеризуется стойким сохранением характерных симптомов на протяжении недель и месяцев после острой фазы инфекции [1]. В числе ведущих патофизиологических механизмов рассматриваются хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция и нарушения ремоделирования внеклеточного матрикса [2]. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существенной роли дисбаланса между матриксными металлопротеиназами (MMP) и их тканевыми ингибиторами (TIMP) в развитии фиброзных изменений легких, миокарда и сосудистой стенки при постковидном синдроме [3, 4].

Особый интерес в рамках настоящего исследования представляет соотношение уровней содержания proMMP-1/TIMP-1, поскольку MMP-1 является ключевой коллагеназой, обеспечивающей деградацию фибриллярного коллагена I и III типов, тогда как TIMP-1 выступает в роли эндогенного ингибитора ее активности. В физиологических условиях MMPs и TIMPs находятся в состоянии равновесия, что поддерживает гомеостаз внеклеточного матрикса. При развитии патологического процесса повышение продукции MMP или, наоборот, избыточная экспрессия TIMP приводят к нарушению этого равновесия и способствуют прогрессированию фиброза [5]. Высказывается предположение, что повышенное отношение proMMP-1/TIMP-1 отражает состояние активного протеолиза и нестабильности матрикса, что может лежать в основе хронического воспаления и нарушения процессов заживления тканей при постковидном синдроме. В ряде исследований последних лет продемонстрирована ассоциация повышенных уровней TIMP-1 с тяжестью поражения легких у пациентов с COVID-19 [6], однако прогностическая ценность соотношения уровней proMMP-1/TIMP-1 в постковидном периоде остается недостаточно изученной.

Активно изучается также роль цитокинов в регуляции активности MMP. Противовоспалительный цитокин IL-10, как показано в ряде работ, способен подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов, ингибировать продукцию MMP и одновременно стимулировать синтез TIMP-1 [7]. Напротив, растворимый лиганд CD40 (sCD40L), высвобождающийся преимущественно активированными тромбоцитами, индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, активирует эндотелий и способствует экспрессии MMP [8].

Учитывая гетерогенность течения постковидного синдрома и отсутствие валидированных биомаркеров для персонализированного прогнозирования фиброзных осложнений, разработка прогностических моделей на основе иммунологических показателей представляет собой актуальную и клинически значимую задачу.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка бинарной логистической регрессионной модели для прогнозирования формирования постковидного синдрома на основе констатации повышенного соотношения proMMP-1/TIMP-1 с учетом особенностей изменений в уровне IL-10 и CD40L.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 69 пациентов (29 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 24 до 84 лет (средний возраст $58,3 \pm 15,1$ года), перенесших COVID-19 средней степени тяжести (подтвержденный методом ПЦР) и находившихся под амбулаторным наблюдением в ГБУЗ «Городская поликлиника № 1» г. Нальчика. Критериями включения служили: наличие симптомов постковидного синдрома, определенных соответствующими клиническими рекомендациями (сохранение одного или более симптомов – утомляемости, одышки, когнитивных нарушений – спустя не менее 4 недель после острой фазы инфекции), и информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения включали: острую фазу инфекции или реинфекцию SARS-CoV-2 на момент включения; онкологические заболевания в анамнезе; аутоиммунные заболевания; тяжелую почечную недостаточность; прием иммуносупрессивных препаратов; уровень гликозилированного гемоглобина $>10\%$; обострение хронических воспалительных заболеваний.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторное исследование выполнено иммуноферментным методом. В сыворотке крови определяли концентрации интерлейкина-10 (IL-10), лиганда CD40 (CD40L), тканевого ингибитора матриксных протеиназ-1 (TIMP-1) и предшественника матриксной металлопротеиназы-1 (proMMP-1) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкциями производителя.

Расчет отношения proMMP-1/TIMP-1 производили на основе исходных количественных значений обоих показателей. Повышенным считали отношение, превышающее медиану распределения в общей выборке ($Me=17,3$). Данный подход позволил сформировать относительно равновесные группы сравнения.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ R (версия 4.4.1). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR: $Q1-Q3$) в связи с отсутствием нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка. Сравнение двух независимых групп



проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение категориальных переменных осуществляли с использованием критерия χ^2 . Корреляционный анализ выполняли с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Для построения прогностической модели применяли бинарную логистическую регрессию с включением следующих предикторов: IL-10 (непрерывная переменная, нг/л) и CD40L (непрерывная, мкг/л). Качество модели оценивали по следующим метрикам:

- AUC-ROC (площадь под ROC-кривой) – для оценки дискриминационной способности;
- Nagelkerke R^2 – для оценки доли дисперсии зависимой переменной, объясняемой включенными в модель предикторами (псевдокоэффициент детерминации) [9];
- Brier score – для оценки калибровки модели (среднеквадратичное отклонение предсказанных вероятностей от фактических исходов). Значения Brier score, близкие к 0, свидетельствуют о высокой калибровке, при этом значения $<0,25$ принято считать приемлемыми [9].

Расчет Nagelkerke R^2 осуществляли по формуле:

$$R^2_{\text{Nagelkerke}} = \frac{1 - e^{(l_0 - l_1)/n}}{1 - e^{l_0/n}},$$

где l_0 – логарифмическая функция правдоподобия нулевой модели (модели, включающей только константу);

l_1 – логарифмическая функция правдоподобия построенной модели;

n – объем выборки;

e – основание натурального логарифма (число Эйлера).

Расчет Brier score проводили по формуле:

$$BS = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (p_i - o_i)^2,$$

где p_i – предсказанная вероятность для i -го пациента;

o_i – фактический исход (1 или 0).

Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$. Построение ROC-кривой, расчет Nagelkerke R^2 и Brier score выполнены с использованием пакетов pROC, rms и DescTools.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение соотношения уровней proMMP-1/TIMP-1 сыворотки крови в общей выборке носило несимметричный характер (коэффициент асимметрии 0,41). Медиана отношения составила 17,3 (IQR: 16,0–19,5). На основании этого порогового значения ($Me=17,3$) пациенты были разделены на две группы: с нормальным ($n=34$) и повышенным ($n=35$) отношением proMMP-1/TIMP-1. Характеристики пациентов в зависимости от уровня отношения proMMP-1/TIMP-1 представлены в табл. 1.

При сравнительном анализе установлено, что пациенты с повышенным отношением proMMP-1/TIMP-1 имели статистически значимо более высокие уровни CD40L

Таблица 1
Лабораторная характеристика пациентов в группах сравнения
Table 1
Laboratory characteristics of patients in comparison groups

Показатель	proMMP-1/TIMP-1 ≤17,3 (n=34)	proMMP-1/TIMP-1 >17,3 (n=35)	p-value
IL-10, нг/л	45,2 (40,3–49,5)	38,5 (36,5–40,6)	<0,001*
CD40L, нг/л	274,0 (255,0–295,0)	320,5 (281,5–341,2)	0,002*
NAG, нг/л	6,8 (6,7–7,1)	6,9 (6,7–7,2)	0,648*
TIMP-1, нг/л	379,0 (359,0–406,0)	369,0 (358,0–388,0)	0,315*
proMMP-1, нг/л	6835 (6715–6944)	6944 (6845–7099)	0,028*
proMMP-1/TIMP-1	16,4 (15,4–17,1)	19,1 (18,1–20,4)	<0,001*

Примечания: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR); * U-критерий Манна – Уитни.

(320,5 [281,5; 341,2] мкг/л против 274,0 [255,0; 295,0] мкг/л; p=0,002) и более низкие уровни IL-10 (38,5 [36,5; 40,6] нг/л против 45,2 [40,3; 49,5] нг/л; p<0,001). Уровни NAG и абсолютные значения TIMP-1 не различались между группами. Абсолютные значения proMMP-1 также оказались несколько выше у пациентов с повышенным отношением (6944 [6845–7099] нг/л против 6835 [6715–6944] нг/л; p=0,028), что вносит вклад в наблюдаемое различие отношения.

Для оценки взаимосвязей между изучаемыми показателями проведен корреляционный анализ с расчетом рангового коэффициента корреляции Спирмена. Выявлена умеренная отрицательная корреляция между IL-10 и отношением proMMP-1/TIMP-1 (ρ=–0,447; p<0,001) и умеренная положительная корреляция между CD40L и указанным отношением (ρ=0,408; p<0,001). Обращает на себя внимание асимметричный характер связи CD40L с отдельными компонентами отношения: CD40L отрицательно коррелировал с TIMP-1 (ρ=–0,292; p=0,015) и не имел значимой корреляции с proMMP-1 (ρ=0,170; p=0,161). В то же время IL-10 не коррелировал ни с TIMP-1 (ρ=–0,013; p=0,914), ни с proMMP-1 (ρ=–0,092; p=0,452). Полученные данные позволяют предположить, что CD40L и IL-10 оказывают влияние на исследуемое отношение через различные молекулярные механизмы.

Для количественной оценки вклада изучаемых предикторов в формирование повышенного отношения proMMP-1/TIMP-1 выполнен бинарный логистический регрессионный анализ. В модель были включены IL-10 (непрерывная переменная, нг/л) и CD40L (непрерывная, мкг/л). Предварительная оценка мультиколлинеарности не выявила высокой корреляции между предикторами (ρ=–0,182; p=0,134). Зависимая бинарная переменная кодировалась следующим образом: 0 – отношение ≤17,3, 1 – отношение >17,3. Модель имеет следующий вид:

$$\ln(p/(1-p)) = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i,$$

где p – вероятность наступления прогнозируемого события (зависимая переменная = 1);

1 – p – вероятность ненаступления события;

ln(p / (1 – p)) – логарифм отношения шансов (логит);

β₀ – свободный член (константа) модели;

β_i – коэффициент регрессии для i-го предиктора;



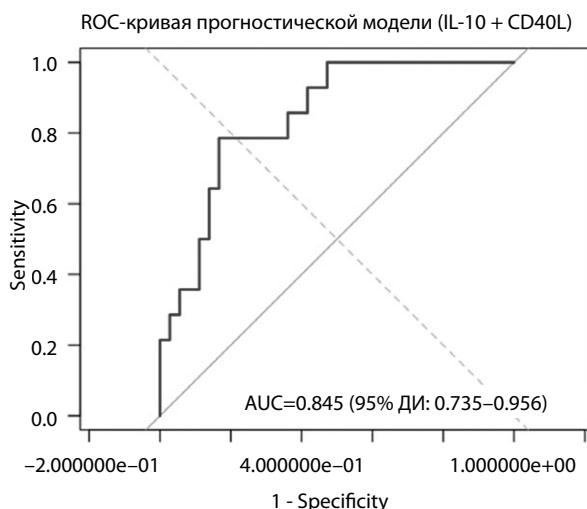
x_i – значение i -го предиктора (независимой переменной);
 i – номер предиктора ($i = 1, 2, \dots, k$);
 k – общее число предикторов в модели.

Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 2. Установлено, что IL-10 и CD40L являются статистически значимыми независимыми предикторами повышенного отношения proMMP-1/TIMP-1. Повышение уровня IL-10 на 1 нг/л снижало шансы повышенного отношения на 22% (ОШ=0,78; 95% ДИ: 0,66–0,93; $p=0,009$), тогда как повышение уровня CD40L на 1 мкг/л увеличивало шансы на 2% (ОШ=1,02; 95% ДИ: 1,00–1,04; $p=0,043$).

На рисунке представлена ROC-кривая построенной модели. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,829 (95% ДИ: 0,727–0,931), что свидетельствует о хорошей дискриминационной способности модели ($AUC > 0,8$). Значение Nagelkerke R^2 равнялось 0,371, что указывает на то, что включенные в модель предикторы объясняют 37,1% дисперсии зависимой переменной; данный показатель является умеренным, однако для моделей подобного типа он признается клинически приемлемым. Значение Brier score составило 0,205 (при максимально возможном значении 1), что отражает вполне удовлетворительную калибровку модели, поскольку в медицинских прогностических исследованиях удовлетворительными принято считать значения менее 0,25.

Поскольку пол и возраст не включались в регрессионную модель, но могут представлять интерес для клинической характеристики когорты, в табл. 3 представлено сравнение лабораторных показателей между мужчинами и женщинами.

В процессе работы статистически значимых различий по всем изученным показателям у мужчин и женщин не обнаружено. Это позволяет рассматривать разработанную прогностическую модель как применимую для пациентов независимо от их пола.



ROC-кривая прогностической модели AUC=0.845 (95% ДИ: 0.735–0.956)
ROC curve of the predictive model AUC=0.845 (95% CI: 0.735–0.956)

Таблица 2
Результаты бинарного логистического регрессионного анализа
Table 2
Results of binary logistic regression analysis

Предиктор	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Wald χ ²	ОШ (95% ДИ)	p-value
Константа	-3,421	2,284	2,244	0,033	0,134
IL-10, нг/л	-0,251	0,096	6,825	0,78 (0,66–0,93)	0,009
CD40L, мкг/л	0,017	0,008	4,115	1,02 (1,00–1,04)	0,043

Примечания: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3
Сравнение показателей у мужчин и женщин с постковидным синдромом
Table 3
Comparison of parameters between men and women with post-COVID syndrome

Показатель	Мужчины (n=29)	Женщины (n=40)	p-value
IL-10, нг/л	41,2 (38,6–44,7)	40,6 (37,5–49,5)	0,964
CD40L, нг/л	295,0 (269,0–336,0)	290,0 (269,0–327,8)	0,750
TIMP-1, нг/л	379,0 (360,0–400,0)	379,0 (358,5–406,0)	0,910
proMMP-1, нг/л	6884 (6790–7099)	6851 (6739–7009)	0,156
proMMP-1/TIMP-1	17,4 (16,0–19,3)	17,3 (16,0–19,5)	0,988

Примечания: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (IQR); p-value рассчитан по U-критерию Манна – Уитни.

Результаты настоящего исследования, характеризующие независимый вклад IL-10 и CD40L в формирование повышенного отношения proMMP-1/TIMP-1 у пациентов с постковидным синдромом, согласуются с современными представлениями о постковидных нарушениях и дополняют общую картину патофизиологических процессов, играющих роль в механизмах данного заболевания.

Полученные данные подтверждают, что постковидный синдром ассоциирован с нарушением цитокинового баланса. Уровень IL-10 остается повышенным у пациентов с COVID-19 спустя более 6 месяцев после перенесения острой инфекции, однако отмечается его относительное снижение по сравнению с острым периодом. Уровень IL-10 был ниже порога количественного определения у 89% пациентов с постковидным синдромом, что авторы выполненного исследования интерпретируют как нарушение противовоспалительного ответа [2, 10]. Данные настоящего исследования дополняют эти наблюдения: снижение содержания IL-10 является не только общим признаком иммунной дисрегуляции при постковидном синдроме, но и независимым фактором риска формирования протеолитического дисбаланса, для которого характерно преобладание proMMP-1 над TIMP-1.

В отношении CD40L накоплены данные о его повышении при длительном течении COVID-19 [8–10]. Было продемонстрировано значимое повышение уровня sCD40L у пациентов с длительным COVID-19, коррелирующее с выраженностью симптомов [11]. Выявленная в настоящем исследовании независимая ассоциация CD40L с повышенным соотношением proMMP-1/TIMP-1 расширяет и углубляет понимание роли этого лиганда в постковидной патологии: он может способствовать не только



эндотелиальной дисфункции и тромбовоспалению, но и прямому дисбалансу компонентов внеклеточного матрикса.

Роль дисбаланса MMPs/TIMPs в развитии фиброза при COVID-19 активно обсуждается в литературе [3–10]. Гиперэкспрессия матриксных металлопротеиназ (MMPs) и нарушение их соотношения с тканевыми ингибиторами (TIMPs) рассматриваются как ключевой механизм патологического ремоделирования внеклеточного матрикса при COVID-19. Кроме того, у пациентов со сниженной диффузионной способностью легких через 4 месяца после перенесенной инфекции регистрируется повышение уровней профибротических маркеров, в частности MMP-10 и ряда интерлейкинов [3, 4, 11]. Результаты настоящего исследования согласуются с этими данными: даже у пациентов без исходно отобранных по критерию легочной дисфункции цитокиновый дисбаланс ассоциирован со сдвигом равновесия в системе MMP-1/TIMP-1.

Значение Nagelkerke R^2 указывает, что включенные в модель предикторы объясняют чуть более трети дисперсии зависимой переменной. Это, в свою очередь, свидетельствует о наличии иных, ранее не учтенных в модели факторов – таких как генетическая предрасположенность, исходный статус питания, сопутствующая патология, а также особенности течения острой фазы COVID-19. Данные параметры не анализировались в рамках настоящей работы. Тем не менее, даже при ограниченной объясненной дисперсии, модель демонстрирует высокую дискриминационную способность ($AUC=0,829$) и удовлетворительную калибровку (Brier score – 0,205), что позволяет рассматривать ее как пригодный инструмент для клинического скрининга при условии, что она не будет являться единственным методом диагностики или предикции. Модель рассчитана на применение в качестве вспомогательного, а не основного инструмента для классических методов ведения постковидных пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная на основе уровней IL-10 и CD40L бинарная логистическая регрессионная модель позволяет прогнозировать повышенное отношение proMMP-1/TIMP-1 у пациентов с постковидным синдромом. Низкий уровень IL-10 и высокий – CD40L являются независимыми факторами риска формирования протеолитического дисбаланса, что подтверждает участие данных биологически активных веществ (биомаркеров) в патогенезе фиброзных изменений после COVID-19. Модель характеризуется адекватной дискриминацией ($AUC=0,829$) и калибровкой (Brier score – 0,205) и может рассматриваться как потенциальный инструмент для стратификации пациентов по риску развития фиброзных осложнений в постковидном периоде.

Полученные результаты требуют дальнейшей валидации на более крупных независимых выборках с добавлением дополнительных клинических параметров и с более широким применением инструментальных методов диагностики, вместе с тем изучение динамики исследованных показателей в процессе реабилитации пациентов с постковидным синдромом продолжает оставаться перспективным направлением выполнения научных исследований в клинической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mattone M., Masci G.M., Landini N., Zingaropoli M.A., Catalano C., Ciardi M.R., Panebianco V. MMP-9 metalloproteinase and its regulator are not associated with mid-term CT residual abnormalities in patients with COVID-19 pneumonia. *Acta radiologica open*. 2025;14(4):20584601251330563. doi: 10.1177/20584601251330563
2. Dornas W., Reis J.P., Bello T.E., Vaz L.G., Nasser H.H., de Souza Maia M.L., Figueiredo A., Tcherniacovski A.G., Montenegro L.C.C., Yang X., Santiago H.C. Persistent inflammatory cytokine signature in long Covid-19 patients: a meta-analysis. *Inflammopharmacology*. 2026;34(1):1–16. doi: 10.1007/s10787-025-02033-0
3. Huang J.J., Wang C.W., Liu Y., Zhang Y.Y., Yang N.B., Yu Y.C., Jiang Q., Song Q.F., Qian G.Q. Role of the extracellular matrix in COVID-19. *World journal of clinical cases*. 2023;11(1):73–83. doi: 10.12998/wjcc.v11.i1.73
4. Mulet A., Tarrasó J., Rodríguez-Borja E., Carbonell-Asins J.A., Lope-Martínez A., Martí-Martínez A., Murria R., Safont B., Fernandez-Fabrellas E., Ros J.A., Rodríguez-Portal J.A., Andreu A.L., Soriano J.B., Signes-Costa J. Biomarkers of Fibrosis in Patients with COVID-19 One Year After Hospital Discharge: A Prospective Cohort Study. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2023;69(3):321–327. doi: 10.1165/rcmb.2022-0474OC
5. Takawale A., Zhang P., Patel V.B., Wang X., Oudit G., Kassiri Z. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 Promotes Myocardial Fibrosis by Mediating CD63-Integrin β 1 Interaction. *Hypertension*. 2017;69(6):1092–1103. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09045
6. Zingaropoli M.A., Latronico T., Pasculli P., Masci G.M., Merz R., Ciccone F., Dominelli F., Del Borgo C., Lichtner M., Iafrate F., Galardo G., Pugliese F., Panebianco V., Ricci P., Catalano C., Ciardi M.R., Liuzzi G.M., Mastroianni C.M. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases-1 (TIMP-1) and Pulmonary Involvement in COVID-19 Pneumonia. *Biomolecules*. 2023;13(7):1040. doi: 10.3390/biom13071040
7. Zhang L.J., Chen Y.X., Chen Z.X., Huang Y.H., Yu J.P., Wang X.Z. Effect of interleukin-10 and platelet-derived growth factor on expressions of matrix metalloproteinases-2 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rat fibrotic liver and cultured hepatic stellate cells. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(17):2574–2579. doi: 10.3748/wjg.v10.i17.2574
8. Iyer V. Hypothesis: Increasing serum soluble CD40 ligand (sCD40L) may be a biomarker of ME/CFS and chronic Long COVID progression. *Patient-Generated Hypotheses Journal for Long COVID & Associated Conditions*. 2023;1:44–48.
9. Steyerberg E.W., Vickers A.J., Cook N.R., Gerdts T., Gonen M., Obuchowski N., Pencina M.J., Kattan M.W. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–138. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
10. Tilikete C., Zamali I., Meddeb Z., Kharroubi G., Marzouki S., Dhaouadi T., Ben Hmid A., Samoud S., Galai Y., Charfeddine S., Abid L., Abdesslem S., Bettaleb J., Hamzaoui S., Bouslama K., Ben Ahmed M. Exploring the landscape of symptom-specific inflammatory cytokines in post-COVID syndrome patients. *BMC infectious diseases*. 2024;24(1):1337. doi: 10.1186/s12879-024-10222-5
11. Patterson B.K., Francisco E.B., Yogendra R., Long E., Pise A., Rodrigues H., Hall E., Herrera M., Parikh P., Guevara-Coto J., Triche T.J., Scott P., Hekmati S., Maglinte D., Chang X., Mora-Rodríguez R.A., Mora J. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Frontiers in immunology*. 2022;12:746021. doi: 10.3389/fimmu.2021.746021



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.005>
УДК 612.014.464:612.015.11:616-008.9



Шокуева А.Г., Борукаева И.Х.✉, Иванов А.Б., Кипкеева Т.Б., Абазова З.Х.,
Шаваева Ф.В., Шерхов З.Х., Агнокова Т.Х., Виндижева А.А.
Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,
Нальчик, Россия

Диагностическая значимость молекулярных и гематологических маркеров адаптации к гипоксии у студентов различных климатогеографических групп

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Шокуева А.Г., Борукаева И.Х., Иванов А.Б.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Кипкеева Т.Б., Абазова З.Х., Шаваева Ф.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Шерхов З.Х., Агнокова Т.Х., Виндижева А.А.

Финансирование: работа выполнена при поддержке внутреннего гранта Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова (договор № 49) и программы развития «Приоритет-2030».

Подана: 27.04.2026

Принята: 03.08.2026

Контакты: irborukaeva@yandex.ru

Резюме

Введение. Адаптация к гипоксии представляет собой сложный многоуровневый процесс, включающий изменения в системе кроветворения и активацию молекулярных механизмов клеточного ответа. В последние годы возрастает интерес к поиску лабораторных маркеров, позволяющих объективизировать данные процессы и оценивать эффективность гипоксических воздействий.

Цель. Определить диагностическую значимость молекулярных и гематологических маркеров (NF-κB, HSP70, ферритин) в оценке адаптационных к гипоксии процессов у студентов различных климатогеографических групп и изучить динамику данных маркеров под влиянием нормобарической интервальной гипоксической тренировки.

Материалы и методы. В исследование вошел 351 студент. Контингент обследуемых был распределен на 3 группы в зависимости от геоклиматических условий постоянного проживания: высокогорье (n=127), низменность (n=113) и предгорная территория (n=111). Программа обследования предусматривала определение гематологических показателей, в том числе гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, эритропоэтина и ферритина, а также оценку молекулярных маркеров NF-κB и HSP70 методом иммуноферментного анализа. В рамках исследования применялась нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. У студентов, длительно проживающих в условиях среднегорья, исходно регистрировались повышенные уровни ферритина – до $94,98 \pm 11,01$ мкг/л, NF-κB – до $3,39 \pm 0,13$ усл. ед. и HSP70 – до $6,58 \pm 0,20$ усл. ед. ($p < 0,001$), что характеризует наличие сформированного адаптационного профиля. Проведение гипоксической тренировки сопровождалось достоверным увеличением количества эритроцитов (у жителей

среднегорья до $5,08 \pm 0,35 \times 10^{12}/л$ и низменности до $4,91 \pm 0,33 \times 10^{12}/л$), ретикулоцитов (у жителей среднегорья до $1,50 \pm 0,24\%$ и низменности до $1,27 \pm 0,21\%$) и эритропоэтина (у жителей среднегорья до $16,96 \pm 2,26$ мЕд/мл и низменности до $14,59 \pm 2,27$ мЕд/мл) ($p < 0,001$) у всех обследованных, что свидетельствовало об усилении эритропоэтической активности. Сохранение высоких значений NF-κB и HSP70 после курса гипоксической тренировки ($p < 0,001$) позволяет рассматривать это как проявление напряжения и поддержания молекулярных механизмов адаптации.

Заключение. NF-κB, HSP70 и ферритин могут рассматриваться как высокоспецифичные диагностические маркеры, отражающие особенности адаптации организма к условиям гипоксии. Их комплексное использование с гематологическими показателями позволяет объективизировать адаптационные процессы и оценивать эффективность гипоксических воздействий.

Ключевые слова: гипоксия, адаптация, NF-κB, HSP70, ферритин, эритропоэз, гипоксическая тренировка

Shokueva A., Borukaeva I.✉, Ivanov A., Kipkeeva T., Abazova Z., Shavaeva F., Sherkhov Z., Agnokova T., Vindizheva A.
Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Diagnostic Significance of Molecular and Hematological Markers of Adaptation to Hypoxia in Students from Different Climatic and Geographical Groups

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, material collection, data processing, and manuscript writing – Shokueva A., Borukaeva I., Ivanov A.; study concept and design, editing, data processing, and manuscript writing – Kipkeeva T., Abazova Z., Shavaeva F.; study concept and design, editing, material collection, and manuscript writing – Sherkhov Z., Agnokova T., Vindizheva A.

Funding: the study was conducted with the financial support of an internal grant from the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (agreement No. 49), and within the Priority-2030 program.

Submitted: 27.04.2026

Accepted: 03.08.2026

Contacts: irborukaeva@yandex.ru

Abstract

Introduction. Adapting to hypoxia is a complicated multi-level process involving both hematopoietic changes and activation of molecular cellular response mechanisms. In recent years, increasing attention has been paid to identifying laboratory markers capable of objectively assessing these processes and evaluating the effectiveness of hypoxic interventions.

Purpose. To determine the diagnostic significance of molecular and hematological markers (NF-κB, HSP70, and ferritin) in assessing adaptation to hypoxia in students from different climatic and geographical groups and to evaluate their changes under normobaric intermittent hypoxic training.



Materials and methods. A total of 351 students were included and divided into three groups based on long-term residence: mid-altitude ($n=127$), lowland ($n=113$), and foothill regions ($n=111$). Hematological parameters (hemoglobin, erythrocytes, reticulocytes, erythropoietin, and ferritin) and molecular markers (NF- κ B, HSP70) were assessed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Normobaric intermittent hypoxic training was performed. Statistical analysis was conducted using Student's t-test.

Results. Students who had lived in mid-mountain conditions for a long time initially showed elevated levels of ferritin up to 94.98 ± 11.01 ng/ml, NF- κ B up to 3.39 ± 0.13 conventional units, and HSP70 up to 6.58 ± 0.20 conventional units ($p < 0.001$), which was characteristic for a formed adaptation profile. Conducting hypoxic training was accompanied by a reliable increase in the number of erythrocytes (in residents of midlands up to $5.08 \pm 0.35 \times 10^{12}/l$ and in lowland climate up to $4.91 \pm 0.33 \times 10^{12}/l$), reticulocytes (in residents of midlands up to $1.50 \pm 0.24\%$ and in lowland climate up to $1.27 \pm 0.21\%$), and erythropoietin (in residents of midlands up to 16.96 ± 2.26 mIU/ml and in lowland climate up to 14.59 ± 2.27 mIU/ml) ($p < 0.001$) in all subjects examined, which indicated an increase in erythropoietic activity. Maintaining high values of NF- κ B and HSP70 after a course of hypoxic training ($p < 0.001$) allows considering this as a manifestation of stress and maintenance of molecular adaptation mechanisms.

Conclusion. NF- κ B, HSP70, and ferritin demonstrate high diagnostic value in assessing hypoxia adaptation. Their combined use with hematological parameters provides an objective approach for evaluating adaptive processes and the effectiveness of hypoxic training.

Keywords: hypoxia, adaptation, NF- κ B, HSP70, ferritin, erythropoiesis, hypoxic training

■ ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия является универсальным физиологическим и патофизиологическим фактором, лежащим в основе широкого спектра адаптационных и дезадаптационных процессов в организме человека [1, 2]. В условиях как хронического, так и интермиттирующего дефицита кислорода формируется сложный комплекс реакций, направленных на поддержание кислородного гомеостаза, включающий изменения в системе кроветворения, регуляции сердечно-сосудистой деятельности и клеточных механизмах защиты [3, 4].

В последние годы особую актуальность приобрело изучение молекулярных механизмов адаптации к гипоксии, важнейшее место среди которых занимают сигнальные пути клеточного ответа на стресс [5]. К числу ведущих регуляторов адаптационных и воспалительных реакций относится транскрипционный фактор NF- κ B, тогда как белок теплового шока HSP70 участвует в поддержании структурно-функциональной стабильности клеток и защите их от повреждающих воздействий [6, 7]. Существенная роль в оценке адаптационных процессов принадлежит также показателям метаболизма железа, прежде всего ферритину, который отражает состояние кислородтранспортной системы и особенности эритропоэза [8].

Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных физиологическим аспектам приспособления к гипоксии, вопросы лабораторной

диагностики этих изменений до настоящего времени остаются недостаточно изученными [9]. В частности, не определена диагностическая ценность молекулярных маркеров в сравнении с традиционными гематологическими показателями, а также их роль в оценке эффективности управляемых гипоксических воздействий [10].

Особый интерес представляет изучение адаптационных механизмов у лиц, сформировавшихся в различных климатогеографических условиях, что позволяет оценить влияние длительного гипоксического фона на формирование устойчивых регуляторных и метаболических изменений [11, 12]. В этом контексте нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка рассматривается как модель управляемого гипоксического воздействия, позволяющая изучать динамику адаптационных процессов и их лабораторные корреляты [13, 14]. Актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью поиска информативных лабораторных маркеров, позволяющих объективизировать процессы адаптации к гипоксии и оценивать эффективность гипоксических воздействий, что имеет как фундаментальное, так и прикладное значение.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить диагностическую значимость молекулярных и гематологических маркеров (NF-κB, HSP70, ферритин) в оценке адаптационных к гипоксии процессов у студентов различных климатогеографических групп и изучить динамику данных маркеров под влиянием нормобарической интервальной гипоксической тренировки.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 351 студент Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета. Средний возраст обследованных составил $22,37 \pm 0,42$ года. Критериями включения являлись возраст 18–25 лет, отсутствие острых и хронических заболеваний в стадии обострения, а также длительное (не менее 10 лет) проживание в определенных климатогеографических условиях. Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от условий длительного проживания обследованные были разделены на 3 группы: I группа (n=127) – студенты, постоянно проживавшие в условиях среднегорья (г. Тырныауз, ~1300 м над уровнем моря); II группа (n=113) – студенты, сформировавшиеся в условиях климата низменности (территории Туркменистана, 70–230 м над уровнем моря); III группа (n=111) – группа сравнения, включающая студентов, проживавших в предгорной зоне (г. Нальчик и прилегающие районы, 450–700 м над уровнем моря).

Оценка кислородтранспортной функции крови проводилась с определением концентрации гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов. Концентрацию гемоглобина определяли на автоматическом гематологическом анализаторе MicroCC-20Plys (Россия), уровень ферритина в венозной крови – методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Mindray CL-1200i (Китай) по сэндвич-схеме в 96-луночном формате с использованием набора реагентов «ИФА-ферритин» (Россия). Исследование молекулярных маркеров адаптации включало определение уровня белка теплового шока HSP70 и транскрипционного фактора NF-κB методом количественного иммуноферментного анализа на аппарате



Mindray CL-1200i (Китай) по сэндвич-схеме в 96-луночном формате с использованием сертифицированных наборов реагентов (Cloud-Clone Corp., Elabscience, Vector-Best). Регистрация результатов осуществлялась на микропланшетных фотометрах Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США) и Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) в соответствии с инструкциями производителей.

Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка проводилась с использованием установки OXYTERRA (Россия). Протокол включал чередование 5-минутных фаз гипоксии ($\text{FiO}_2=11,0\%$) и нормоксии ($\text{FiO}_2=20,9\%$), общая продолжительность сеанса составляла 40 минут. Курс включал 20 процедур. Индивидуализация режима проводилась на основании предварительной гипоксической пробы.

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета IBM SPSS Statistics 27. Проверка нормальности распределения осуществлялась с применением критерия Колмогорова – Смирнова, однородность дисперсий – критерия Левена. Для сравнения независимых выборок использовался t-критерий Стьюдента, зависимых – парный t-критерий. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом Кабардино-Балкарского государственного университета (протокол № 23/06 от 12.10.2025). Все участники исследования до включения были информированы о целях, методах и возможных рисках исследования и подписали добровольное информированное согласие на участие. Обработка персональных данных осуществлялась в обезличенном виде с соблюдением принципов конфиденциальности и защиты информации. Критериями исключения являлись наличие острых заболеваний, хронических заболеваний в стадии обострения, а также отказ от участия в исследовании на любом этапе.

К ограничениям исследования следует отнести однородность выборки (студенты медицинского вуза молодого возраста), что может оказаться недостаточным для экстраполяции полученных результатов на другие возрастные и социальные группы. Кроме того, исследование носило преимущественно кросс-секционный характер для части показателей, что ограничивает оценку долгосрочных адаптационных эффектов. Также следует учитывать, что на исследуемые показатели могли оказывать влияние индивидуальные особенности образа жизни (уровень физической активности, питание, стресс), которые не подлежали полной стандартизации.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ исходных лабораторных показателей выявил существенные различия в системе кислородтранспортной функции крови, метаболизме железа и молекулярных механизмах адаптации в зависимости от климатогеографических условий формирования обследованных. Базовые гематологические параметры в целом характеризовались сопоставимыми значениями между группами. Уровень гемоглобина не имел статистически значимых различий ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии выраженных различий в кислородной емкости крови на исходном этапе (табл. 1). Аналогичная тенденция отмечена для эритроцитарных индексов (MCH, MCHC, RDW), оставшихся в пределах физиологической вариабельности и не демонстрировавших

значимых межгрупповых различий, что указывает на стабильность морфофункциональных характеристик эритроцитов.

В то же время показатели, отражающие состояние регуляции эритропоэза, характеризовались умеренной степенью межгрупповых различий. Установлено, что уровень эритропоэтина у студентов среднегорной группы был статистически значимо выше по сравнению с обследованными, проживающими в низменных и предгорных условиях ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о более длительном сохранении гуморальных механизмов стимуляции эритропоэза в условиях хронического гипоксического воздействия.

Наиболее выраженные различия выявлены со стороны показателей метаболизма железа. Концентрация ферритина у студентов, адаптированных к условиям среднегорья, статистически значимо превышала аналогичные значения у обследованных из низменных районов ($p < 0,001$), а также была выше по сравнению с группой предгорья. Данные изменения отражают перестройку железосодержащих систем организма и могут рассматриваться как один из значимых компонентов долговременной гипоксической адаптации.

Принципиально важные отличия были установлены и на уровне молекулярных маркеров клеточного стресс-ответа. Содержание NF- κ B у студентов среднегорной группы было достоверно выше по сравнению с таковым других обследованных групп ($p < 0,001$), что указывает на активацию сигнальных путей, обеспечивающих формирование адаптационных реакций на гипоксическое воздействие. Аналогичная направленность изменений отмечалась и в отношении HSP70, концентрация которого у студентов, длительно проживающих в среднегорных условиях, также была статистически значимо выше по сравнению с группами низменности и предгорья ($p < 0,001$). Повышение содержания HSP70 отражает усиление механизмов клеточной защиты, направленных на поддержание структурно-функциональной стабильности белков и ограничение повреждающего действия хронической гипоксии.

Исходное состояние обследованных, длительно проживающих в среднегорной зоне, характеризовалось формированием специфического лабораторного фенотипа, включающего признаки активации метаболизма железа, гуморальной регуляции эритропоэза и молекулярных механизмов клеточной адаптации. Отсутствие выраженных различий по базовым гематологическим и эритроцитарным индексам при наличии значимых изменений на молекулярном уровне свидетельствует о ведущей роли регуляторных и клеточных механизмов в обеспечении долговременной адаптации к гипоксии (табл. 1).

После воздействия наиболее заметные изменения произошли не столько на уровне уже сформированной эритроцитарной массы, сколько в системе ее регуляции. Наиболее выраженная динамика отмечена по эритропоэтину: в I группе его уровень повысился с $11,72 \pm 2,20$ до $16,96 \pm 2,26$ мЕд/мл ($p < 0,05$), а во II и III группах – с $11,17 \pm 1,98$ до $14,59 \pm 2,27$ мЕд/мл ($p < 0,05$). Это позволяет расценивать эритропоэтин как наиболее чувствительный показатель ответа на гипоксическое воздействие.

После проведенного воздействия во всех обследованных группах отмечалось умеренное повышение уровня гемоглобина, не достигающее, однако, статистической значимости: в I группе – с $142,28 \pm 6,18$ до $145,94 \pm 5,44$ г/л, во II – с $141,00 \pm 5,62$ до $143,97 \pm 5,69$ г/л, в III – с $140,94 \pm 5,71$ до $143,93 \pm 5,70$ г/л. Гематокрит и число эритроцитов изменились минимально (табл. 2).



Таблица 1

Гематологические лабораторные показатели у студентов различных климатогеографических групп до адаптации к гипоксии (M±SD)

Table 1

Laboratory parameters in students from different climatic and geographical groups prior to adaptation to hypoxia (M±SD)

Показатель	I группа (n=127)	II группа (n=113)	III группа (n=111)	p I-II	p I-III	p II-III
Гематологические показатели						
Гемоглобин, г/л	142,28±6,18	141,00±5,62	140,94±5,71	0,097	0,242	0,338
Гематокрит, %	44,48±2,91	43,20±2,85	43,50±2,90	0,069	0,066	0,974
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,08±0,35	4,85±0,34	4,88±0,33	<0,001	<0,001	0,954
Ретикулоциты, %	1,50±0,24	1,22±0,20	1,25±0,21	<0,001	<0,001	0,931
Эритропоэтин, мЕд/мл	11,72±2,20	11,17±1,98	11,17±1,98	0,046	0,046	0,993
Ферритин, мкг/л	94,98±11,01	69,81±7,25	85,35±6,93	<0,001	<0,001	<0,001
Эритроцитарные индексы						
MCH, пг	29,98±0,97	29,70±0,95	29,90±0,96	0,648	0,662	0,986
MCHC, г/л	338,47±5,87	338,80±5,70	339,20±5,80	0,196	0,209	0,972
RDW, %	12,52±0,64	12,60±0,62	12,55±0,63	0,760	0,735	0,972
Молекулярные маркеры						
NF-κB, усл. ед.	3,39±0,13	2,29±0,09	2,78±0,09	<0,001	<0,001	<0,001
HSP70, усл. ед.	6,58±0,20	4,31±0,11	5,31±0,12	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения (M±SD). Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Таблица 2

Гематологические и молекулярные показатели после нормобарической гипоксической тренировки у студентов различных климатогеографических групп (M±SD)

Table 2

Hematological and molecular parameters after normobaric hypoxic training in students from different climatic and geographical groups (M±SD)

Показатель	I группа (n=127)	II группа (n=113)	III группа (n=111)	p I-II	p I-III	p II-III
Гематологические показатели						
Гемоглобин, г/л	145,94±5,44	143,97±5,69	143,93±5,70	0,071	0,062	0,952
Гематокрит, %	44,48±2,91	43,80±2,88	43,78±2,90	0,069	0,066	0,974
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,08±0,35	4,91±0,33	4,91±0,33	<0,001	<0,001	0,954
Ретикулоциты, %	1,50±0,24	1,27±0,21	1,26±0,21	<0,001	<0,001	0,931
Эритропоэтин, мЕд/мл	16,96±2,26	14,59±2,27	14,59±2,27	<0,001	<0,001	0,999
Эритроцитарные индексы						
MCH, пг	29,98±0,97	29,92±0,94	29,93±0,94	0,648	0,662	0,986
MCHC, г/л	338,47±5,87	339,46±5,92	339,43±5,85	0,196	0,209	0,972
RDW, %	12,52±0,64	12,49±0,61	12,49±0,61	0,760	0,735	0,972
Молекулярные маркеры адаптации						
NF-κB, усл. ед.	3,37±0,08	2,15±0,08	2,71±0,08	<0,001	<0,001	<0,001
HSP70, усл. ед.	6,77±0,18	4,68±0,15	5,62±0,14	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения (M±SD). Статистически значимыми считались различия при p<0,05.

Повышение содержания ретикулоцитов ($p < 0,001$) и выраженное повышение уровня эритропоэтина ($p < 0,001$) свидетельствовали об активации процессов эритропоэза и усилении гуморальной регуляции эритроидного роста кроветворения. При этом показатели MCH, MCHC и RDW статистически значимо между группами не различались ($p > 0,05$), что позволяет говорить о сохранении стабильных морфофункциональных характеристик эритроцитов и отсутствии признаков патологической перестройки системы кроветворения.

Анализ молекулярных показателей выявил выраженные межгрупповые различия. Так, уровень NF- κ B у студентов, длительно проживающих в условиях среднего-горья, оставался достоверно более высоким по сравнению с таковым в других группах ($p < 0,001$), что указывает на стойкое вовлечение сигнальных путей, регулирующих адаптационные реакции на гипоксическое воздействие. Аналогичная закономерность была установлена и в отношении HSP70, концентрация которого в I группе статистически значимо превышала соответствующие показатели у студентов низменных и предгорных территорий ($p < 0,001$). Повышение уровня HSP70 отражает усиление клеточных защитных механизмов, направленных на стабилизацию белковых структур и повышение устойчивости клеток к гипоксическому стрессу.

Нормобарическая гипоксическая тренировка приводит к формированию интегрированного адаптационного ответа, включающего активацию эритропоэза и усиление молекулярных механизмов клеточной защиты. Наиболее выраженные изменения регистрируются у лиц, сформировавшихся в условиях хронической гипоксии, что свидетельствует о более высоком адаптационном потенциале данной группы.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что адаптация к гипоксическому воздействию у студентов, сформировавшихся в различных климатогеографических условиях, реализуется преимущественно через метаболические, гематологические и молекулярно-регуляторные механизмы. Отсутствие значимых межгрупповых различий по уровню гемоглобина и эритроцитарным индексам указывает на сохранность базового кислородтранспортного звена крови, тогда как различия по ферритину, NF- κ B и HSP70 отражают особенности клеточного стресс-ответа и противовоспалительной регуляции [15].

Нормобарическая гипоксическая тренировка сопровождается активацией эритропоэза, что проявлялось повышением уровня эритропоэтина и содержания ретикулоцитов при сохранении стабильных морфофункциональных характеристик эритроцитов. Это согласуется с современными представлениями о роли гипоксия-индуцируемых факторов HIF в регуляции эритропоэтина, обмена железа и адаптации тканей к снижению доступности кислорода [16].

Сохранение высоких значений NF- κ B и HSP70 у части студентов может рассматриваться как маркер устойчивой активации защитных сигнальных путей, обеспечивающих клеточную адаптацию к гипоксическому воздействию. NF- κ B участвует в регуляции воспалительного ответа, тогда как HSP70 рассматривается как один из ключевых белков клеточной защиты при стрессорных воздействиях, включая гипоксию [17].

Полученные данные позволяют рассматривать ферритин, NF- κ B и HSP70 как информативные лабораторные показатели гипоксической адаптации. Их комплексная оценка совместно с традиционными гематологическими показателями может быть



использована для характеристики адаптационного статуса организма и мониторинга эффективности гипоксических тренировок.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У студентов, сформировавшихся в различных климатогеографических условиях, адаптация к гипоксии сопровождается формированием специфического лабораторного профиля. Наиболее информативными маркерами оказались ферритин, NF-κB и HSP70, отражающие особенности молекулярной и метаболической адаптации. Нормобарическая гипоксическая тренировка способствует активации эритропоэза, что проявляется повышением уровня эритропоэтина и ретикулоцитов. Наиболее выраженные адаптационные сдвиги выявлены у лиц, длительно проживающих в условиях высокогорья, что свидетельствует о более высоком исходном адаптационном потенциале. Комплексная оценка гематологических и молекулярных показателей может быть использована для лабораторной диагностики гипоксической адаптации и мониторинга эффективности гипоксических воздействий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sorokovikova T.V., Chichanovskaya L.V., Menshikova T.V., et al. Current concepts of hypoxic-ischemic CNS lesions. *Journal of Neurology, Psychiatry, and Neurosurgery*. 2025;18(6):742–751. (in Russian)
2. Korbecki J., Simińska D., Gąssowska-Dobrowolska M., et al. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-κB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10701. doi: 10.3390/ijms221910701
3. Albendea-Gomez T., Mendoza-Tamajon S., Castro-Mecinas R., et al. Vascular HIF2 signaling prevents cardiomegaly, alveolar congestion, and capillary remodeling during chronic hypoxia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2025;45:e78–e98. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321234
4. Bae T., Hallis S.P., Kwak M.-K. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. *Exp. Mol. Med*. 2024;56:501–514. doi: 10.1038/s12276-024-01054-3
5. Bai H., Wang Y., Zhao Y., et al. HIF signaling: a new propellant in bone regeneration. *Biomater. Adv*. 2022;138:212874. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.212874
6. Bakleh M.Z., Al Haj Zen A. The distinct role of HIF-1α and HIF-2α in hypoxia and angiogenesis. *Cells*. 2025;14:673. doi: 10.3390/cells14070673
7. Burtcher J., Mallet R.T., Pialoux V., et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *J. Physiol*. 2023;601(16):3247–3268. doi: 10.1113/JP284210
8. Burtcher J., Citherlet T., Camacho-Cardenosa A., et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *J. Physiol*. 2024;602:5757–5783. doi: 10.1113/JP285678
9. Chen P., Liu Y., Liu W., et al. Impact of high-altitude hypoxia on bone defect repair: a review of molecular mechanisms and therapeutic implications. *Front. Med*. 2022;9:842800. doi: 10.3389/fmed.2022.842800
10. Chen P.-S., Chiu W.-T., Hsu P.-L., et al. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J. Biomed. Sci*. 2020;27:63. doi: 10.1186/s12929-020-00653-8
11. Deng K., Hua Y., Gao Y., et al. Thermosensitive hydrogel with programmable, self-regulated HIF-1α stabilizer release for myocardial infarction treatment. *Adv. Sci*. 2024;11:2408013. doi: 10.1002/adv.202408013
12. Ding H., Gao Y.-S., Wang Y., et al. Dimethylxaloylglycine increases the bone healing capacity of adipose-derived stem cells by promoting osteogenic differentiation and angiogenic potential. *Stem Cells Dev*. 2014;23:990–1000. doi: 10.1089/scd.2013.0452
13. Du J., Wang T., Xu L. HIF-1α overexpression improves the efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for cardiac repair following myocardial infarction. *Mol. Med. Rep*. 2024;31:40. doi: 10.3892/mmr.2024.13145
14. Dumbali S.P., Horton P.D., Moore T.J., et al. Mitochondrial permeability transition dictates mitochondrial maturation upon switch in cellular identity of hematopoietic precursors. *Commun. Biol*. 2024;7:967. doi: 10.1038/s42003-024-06032-5
15. Marsboom G., Rehman J. Hypoxia Signaling in Vascular Homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(5):328–337. doi: 10.1152/physiol.00018.2018
16. Haase V.H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev*. 2013;27(1):41–53. doi: 10.1016/j.blre.2012.12.003
17. Luo Z., Tian M., Yang G., et al. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):218. doi: 10.1038/s41392-022-01080-1



Пшинокова М.А.¹, Тхабисимова И.К.¹✉, Назранов Б.М.¹, Тхабисимова М.М.¹,
Хадзугов А.Б.¹, Пшиноков Ал.С.², Пшиноков Аз.С.¹, Газаева А.М.¹, Ципинова З.А.¹,
Богатырева А.А.¹

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,
Нальчик, Россия

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Цифровой клинико-лабораторный контур прогнозирования эффективности терапии инфантильных гемангиом у детей первого года жизни

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Тхабисимова И.К., Пшинокова М.А., Тхабисимова М.М. – общая концепция и дизайн исследования, формулировка целей, задач и гипотез; Пшинокова М.А., Пшиноков Ал.С. – интерпретация результатов моделирования с точки зрения клинической практики; Тхабисимова М.М. – разработка архитектуры цифрового контура, включая интеграцию клинических и лабораторных данных, и выбор методов анализа данных для прогнозирования; Газаева А.М., Ципинова З.А. – подготовка раздела о методологии анализа данных и результатах моделирования; Тхабисимова И.К., Хадзугов А.Б., Назранов Б.М. – анализ и интерпретация ключевых результатов, подготовка текста к печати, редактирование финальной версии рукописи; Пшиноков Аз.С., Богатырева А.А. – описание клинических особенностей инфантильных гемангиом, факторов риска и осложнений; Тхабисимова И.К. – координация работы команды.

Финансирование: исследование проведено на базе Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030». Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Подана: 02.05.2026

Принята: 05.08.2026

Контакты: tkhabisim@mail.ru

Резюме

Введение. В статье рассматривается построение цифрового клинико-лабораторного контура прогнозирования эффективности терапии инфантильных гемангиом у детей первого года жизни в Кабардино-Балкарской Республике, где при относительно стабильном популяционном фоне ключевым ограничением становится управляемость маршрута пациента в коротком временном окне активного роста опухоли. Инфантильная гемангиома описывается в литературе как частая доброкачественная сосудистая опухоль с выраженной фазностью, при которой преимущество получают модели помощи, ориентированные на раннее распознавание небольшого числа клинически значимых случаев на фоне преобладающей спонтанной инволюции.

Цель. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с инфантильными гемангиомами в КБР путем построения цифровой предиктивной модели риск-стратификации на базе использования доступных широкой медицинской практике клинико-лабораторных показателей.

Материалы и методы. Представлен ретроспективный подход к анализу временно-го ряда 2016–2024 гг. с инженерной стандартизацией данных, ориентированной на внедрение в региональную практику интерпретируемых правил принятия решений; численные примеры демонстрируются на синтетическом агрегированном массиве, калиброванном по типовым эпидемиологическим закономерностям. Показана



целесообразность нормирования потока случаев на демографический знаменатель и одновременного мониторинга доли системной терапии, медианы времени первичного осмотра и частоты изъязвления как индикатора осложнений.

Результаты. С практической точки зрения инженерная оптимизация системы оказания медицинской помощи может быть реализована как единый цифровой контур: стандартизированный шаблон первичного осмотра с обязательными полями данных (возраст, тип, размер, локализация, сегментарность, признаки осложнений), автоматический расчет риск-индекса и подсказка маршрута (наблюдение, плановое направление, срочное направление, междисциплинарная консультация). Такой контур полностью соответствует подходам, закрепленным в клинических руководствах, в которых подчеркивается необходимость ранней идентификации проблемных инфантильных гемангиом и своевременного вмешательства.

Заключение. Построение эффективной системы помощи детям с инфантильными гемангиомами в Кабардино-Балкарской Республике должно опираться на управляемые параметры процесса: скорость маршрутизации, качество первичного фенотипирования очага и стандартизацию критериев начала активного лечения. Ускорение диагностики и старта лечения для групп риска способно дать больший эффект, чем локальные изменения схем терапии, если эти изменения не сопровождаются улучшением маршрутизации. Перспективой практического применения результатов является внедрение регионального регистра инфантильных гемангиом и цифрового модуля риск-стратификации, который позволит управляемо сокращать задержки маршрута, перераспределять ресурсы консультаций и уменьшать долю случаев с предотвратимыми осложнениями.

Ключевые слова: инфантильная гемангиома, пропранолол, прогнозирование эффективности терапии, предикторы эффективности, маршрутизация пациентов

Pshinokova M.¹, Tkhabisimova I.¹✉, Nazranov B.¹, Tkhabisimova M.¹, Khadzugov A.¹,
Pshinokov Al.², Pshinokov Az.¹, Gazaeva A.¹, Tsipinova Z.¹, Bogatyreva A.¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Digital Clinical and Laboratory Contour for Predicting the Effectiveness of Therapy for Infantile Hemangiomas in Children under One Year of Life

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tkhabisimova I., Pshinokova M., Tkhabisimova M. – general concept and design of the study, goals, objectives and hypotheses formulating; Pshinokova M., Pshinokov Al. – modeling results interpreting from the point of view of clinical practice; Tkhabisimova M. – digital circuit architecture, including clinical and laboratory data integrating, and data analysis methods for forecasting selection; Gazaeva A., Tsipinova Z. – section on data analysis methodology and modeling results; Tkhabisimova I., Khadzugov A., Nazranov B. – key results analyzing and interpreting, prepress, editing of the final version of the manuscript; Pshinokov Az., Bogatyreva A. – describing clinical features of infantile hemangiomas, risk factors and complications; Tkhabisimova I. – team coordination.

Funding: the study was conducted at the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov with the support of the Priority-2030 strategic academic leadership program. The authors did not receive any financial support from the companies producing medicines and medical equipment.

Submitted: 02.05.2026

Accepted: 05.08.2026

Contacts: tkhabisim@mail.ru

Abstract

Introduction. The article considers the construction of a digital clinical and laboratory contour for predicting the effectiveness of infantile hemangiomas therapy in children of the first year of life in the Kabardino-Balkarian Republic, where, with a relatively stable population background, the key limitation is the manageability of the patient's route within a short time window of active tumor growth. Infantile hemangioma is described in the literature as a common benign vascular tumor with pronounced phases, where models of care focused on early recognition of a small number of clinically significant cases are preferred due to the prevalence of spontaneous involution.

Purpose. To optimize medical care for children with infantile hemangiomas in the KBR by building a digital predictive risk stratification model based on available clinical and laboratory indicators.

Materials and methods. A retrospective approach to analyzing the 2016–2024 time series is presented, with engineering data standardization aimed at implementing interpretable decision-making rules in regional practice. Numerical examples are demonstrated using a synthetic aggregated array calibrated based on typical epidemiological patterns. The expediency of the flow of cases normalization on the demographic denominator and simultaneous monitoring of the systemic therapy share, the median time of the initial examination, and the frequency of ulceration as an indicator of complications is shown.

Results. The engineering optimization of medical care can be implemented as a single digital circuit: a standardized template of the initial examination with mandatory fields (age, type, size, localization, segmentarity, signs of complications), automatic calculation of the risk index, and prompt route (observation, planned referral, urgent referral, and interdisciplinary consultation). This contour is consistent with guidelines emphasizing



the need for early identification of challenging infantile hemangiomas and timely intervention. An important caveat is that the model must be interpretable and regularly recalibrated based on real regional data.

Conclusion. The construction of an effective system of care for children with infantile hemangiomas in the Kabardino-Balkarian Republic should be based on controlled process parameters speed of routing, quality of primary focus phenotyping, and standardization of criteria for initiating active treatment. The multivariate interpretable model of the systemic therapy predictors indicates the dominant importance of the time factor of the treatment initiation and the independent negative role of segmentarity and ulceration. The practical meaning of these findings is that accelerating the diagnosis and start of the treatment for risk groups can produce a greater effect than local changes in therapy regimens when these changes are not accompanied by improved routing. The prospect of practical application of the results obtained is introducing a regional registry of IG and a digital risk stratification module, which will allow for controlled reduction of route delays, redistribution of consultation resources, and reduction of preventable complications cases share.

Keywords: infantile hemangioma, propranolol, prediction of therapy effectiveness, predictors of effectiveness, patient routing

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфантильная гемангиома (ИГ) относится к доброкачественным сосудистым опухолям младенческого возраста и в настоящее время рассматривается как одна из наиболее частых причин сосудистых новообразований у детей раннего возраста [1, 2]. Согласно данным клинических руководств и крупных обзоров, ИГ встречается примерно у 4–5% младенцев, т. е. даже при умеренной рождаемости региональная абсолютная нагрузка на первичное звено и специализированные консультации неизбежно остается высокой [3, 4]. Большинство очагов заболевания склонно к самопроизвольной инволюции, но именно меньшинство проблемных случаев создает основную долю затрат времени, ресурсов и рисков исходов, поскольку осложнения и локализации высокой значимости формируют необратимые функциональные и косметические последствия. В этой логике система здравоохранения должна быть настроена не на максимизацию вмешательств, а на точное раннее выявление тех пациентов, у кого окно возможностей закрывается особенно быстро [2, 5].

Динамика ИГ имеет выраженную фазность: наиболее интенсивный рост обычно приходится на возраст 1–3 месяца и у значительной части пациентов завершается примерно к 5 месяцам [4], поэтому многие руководства подчеркивают необходимость ранней оценки и, при наличии признаков риска, направления к профильному специалисту в максимально короткие сроки [1, 2]. Практический вывод для оптимизации медицинской помощи очевиден: даже если итоговая стратегия лечения консервативна, скорость маршрутизации и качество первичного фенотипирования очага часто определяют результат в большей степени, чем сложные и инновационные лечебные технологии [2, 5–7]. В условиях регионов с территориальными и кадровыми ограничениями это превращается в задачу управления потоками пациентов, где ошибки первого этапа каскадно удорожают последующие этапы. Клинические проявления и оценка риска требуют стандартизации для улучшения исходов.

Факторы риска и клинические детерминанты ИГ достаточно полно описаны и воспроизводятся в крупных обзорах и клинических исследованиях: часто страдают девочки, недоношенные дети и дети с низкой массой тела [3–5], чаще встречаются случаи при многоплодной беременности и некоторых осложнениях гестации [3–5]. Для управленческих решений это означает, что кажущийся рост числа ИГ в регионе, особенно после ковидного периода, может быть суммарным эффектом нескольких механизмов: структурных изменений перинатальных рисков, изменения доступности плановых осмотров, смещения поведения родителей и врачей в сторону более раннего / более активного направления, а также банального улучшения выявляемости [1, 2]. Даже при неизменной истинной распространенности малые сдвиги по времени обращения способны перевести косметический случай в категорию функционального риска из-за пропуска оптимального временного окна.

Демографический фон Кабардино-Балкарской Республики (КБР) в 2016–2024 гг. по ряду открытых сводок статистики естественного движения населения характеризуется числом родившихся живыми около 10–12 тыс. в год, при этом к концу периода уровень рождаемости ниже, чем в 2016 г. Если принять ориентир распространенности ИГ 4–5%, то «эпидемиологически ожидаемая» численность детей с ИГ в год для такого масштаба рождаемости лежит ориентировочно в диапазоне нескольких сотен случаев, но реальная нагрузка медицинской системы определяется не только числом детей с очагами, но и долей тех, кому требуется активное лечение, динамическое наблюдение и междисциплинарное ведение.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизация способов оказания медицинской помощи на основании построения предиктивной модели эффективности лечения с использованием базы на основе доступных широкой медицинской практике клинико-лабораторных показателей, с акцентом на системную β -блокаторную терапию пропранололом как терапию первой линии при системных показаниях [1, 2, 8–10].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование спроектировано в формате ретроспективного анализа временного ряда полученных за период 2016–2024 гг. показателей с построением вычислительного контура клинико-лабораторной предикции эффективности терапии ИГ, ориентированного на внедрение в региональную практику.

Численные результаты в разделе «Результаты и обсуждение» приведены как демонстрационный пример обработки на модельном (синтетическом) агрегированном массиве, сформированном по типовой структуре регионального регистра ИГ и калиброванном по известным из руководств эпидемиологическим и клиническим закономерностям [1–4]. Этот подход позволяет показать математическую логику контроля качества данных, способ формирования таблиц, выбор метрик и интерпретацию эффектов, не подменяя собой реальную региональную статистику, которая должна быть получена из медицинских информационных систем по утвержденному протоколу. С инженерной позиции именно воспроизводимый расчетный контур является продуктом, который затем наполняется реальными данными и валидируется.



Критерии включения для проектируемого регистра формулируются по клиническому диагнозу ИГ у детей первого года жизни с фиксацией возраста появления, динамики роста и локализации. Классификация сосудистых аномалий должна соответствовать международному разделению сосудистых опухолей и мальформаций ISSVA, чтобы избежать смешения нозологий и ошибочной оценки эффективности лечения [11]. В сомнительных случаях при необходимости морфологической верификации может применяться иммуногистохимическая дифференциация с использованием маркера GLUT-1, который традиционно рассматривается как диагностически значимый для ИГ, но на практике используется ограниченно и точечно [3, 4]. Для задач предикции эффективности лечения ключевым принципом является преимущественно опора на показатели, реально доступные в повседневной клинике, а не на редкие исследовательские тесты.

Параметры, подлежащие сбору и анализу, разделены на клинические и лабораторные. Клинический блок включает пол, гестационный возраст, массу тела, возраст первичного осмотра и начала терапии, локализацию (с выделением зон функционального риска), тип очага (поверхностный/глубокий/смешанный), распределение (фокальное/сегментарное/мультифокальное), максимальный размер и наличие осложнений, прежде всего изъязвления. Лабораторный блок ориентирован на базовые анализы и показатели безопасности системной терапии; при этом подчеркивается, что универсально принятых лабораторных тестов для диагностики и мониторинга ИГ не существует, а обсуждаемые в литературе маркеры ангиогенеза (например, VEGF, bFGF, MMP и др.) остаются преимущественно исследовательскими инструментами [3, 4]. Такое разграничение позволяет не перегружать систему здравоохранения дорогостоящими тестами, а сначала извлечь максимум прогностической информации из доступной рутины.

Критерием эффективности лечения в демонстрационном контуре выбрано достижение высокой клинической регрессии очага к контрольному сроку наблюдения, что в практике наиболее близко к задаче минимизации остаточных изменений и предотвращения осложнений в функционально значимых локализациях. Базовой системной терапией для анализа принята терапия пропранололом, поскольку она признана эффективной в рандомизированных исследованиях и закреплена в международных руководствах как препарат выбора при системных показаниях с типичным диапазоном доз 2–3 мг/кг/сут [1, 2, 8–10]. В протоколе регистра фиксируются дозы, длительность, причины отмены и нежелательные явления, поскольку эффективность терапии – это баланс клинического эффекта и приемлемости рисков.

Статистическая обработка данных предусматривает анализ динамики по годам, сравнение доковидного и постковидного подынтервалов, оценку сдвигов в структуре клинических форм и осложнений, а также построение многомерной интерпретируемой модели (логистической регрессии) для выделения независимых предикторов высокой эффективности терапии. Отчетность по предиктивной модели целесообразно ориентировать на TRIPOD+AI, а последующую оценку риска систематической ошибки и применимости модели – на PROBAST+AI [12, 13]. Конечной целью является разворачивание в клинике простого правила маршрутизации: кого лечить срочно, кому достаточно наблюдения, кого направить в междисциплинарный центр.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Переход от интуитивного клинического решения к управляемой системе медицинской помощи в случае ИГ требует количественного описания сразу нескольких процессов: потока пациентов, скорости маршрутизации, структуры клинических форм и доли тех, кому показано активное лечение. Если ограничиться только числом гемангиом, мы получим шумную кривую, потому что на нее одновременно влияют демография, выявляемость, ковидные ограничения, доступность специалистов и даже изменение критериев направления. Поэтому в аналитическом контуре показатель «число случаев» должен обязательно связываться хотя бы с демографическим знаменателем и с профилем тяжести случаев.

Для демонстрации подхода применен расчет годовых показателей на фоне числа родившихся живыми в КБР, поскольку это минимально инвариантный демографический знаменатель для младенческой патологии. В табл. 1 одновременно отражены интенсивность потока, доля системной терапии и временная характеристика маршрутизации, что критично при фазном росте ИГ.

Числа родившихся живыми, согласно данным табл. 1, являются внешним демографическим знаменателем и приведены по открытым сводным данным статистики естественного движения населения. Значения по ИГ и лечению в табл. 1 – демонстрационный агрегированный пример, показывающий способ математической сборки отчета.

Математический анализ годового ряда выявил, что показатель зарегистрированных случаев на 1000 родившихся в демонстрационном контуре возрастает с 3,363‰ в 2016 г. до 12,181‰ в 2024 г., т. е. отношение крайних значений составляет 3,62 раза при неизменном порядке демографического знаменателя. Такой рост чаще интерпретируется как суммарный эффект выявляемости, маршрутизации и плотности обращений, а не как чистая эпидемиологическая вспышка, поскольку истинная распространенность ИГ в популяции оценивается существенно выше и является относительно стабильной в международных данных. С точки зрения

Таблица 1
Динамика зарегистрированных случаев инфантильной гемангиомы и организационно-клинических индикаторов в КБР за 2016–2024 гг. (демонстрационный расчет)
Table 1
Trends in registered cases of infantile hemangioma and organizational clinical indicators in the KBR for 2016–2024 (demonstration calculation)

Год	Родившиеся живыми, чел.	Зарегистрировано случаев ИГ, чел.	На 1000 родившихся, ‰	Системная терапия, чел.	Системная терапия, %	Медиана первичного осмотра, нед.	Изыскание, чел.	Изыскание, %
2016	12 191	41	3,363	5	12,2	15,73	1	2,4
2017	11 092	48	4,327	12	25,0	12,92	4	8,3
2018	10 881	57	5,238	12	21,1	13,80	3	5,3
2019	9973	63	6,317	19	30,2	11,57	5	7,9
2020	10 604	79	7,450	25	31,6	18,84	9	11,4
2021	10 462	93	8,889	19	20,4	17,18	8	8,6
2022	10 049	104	10,349	29	27,9	13,41	7	6,7
2023	9941	117	11,769	25	21,4	11,09	6	5,1
2024	10 180	124	12,181	33	26,6	11,52	9	7,3



контроля качества данных это важный маркер: если регистр фиксирует лишь часть ожидаемых случаев, он все равно может быть полезен для оптимизации помощи, но его метрики нельзя автоматически трактовать как истинную заболеваемость.

Линейная аппроксимация интенсивности потока (доля на 1000 родившихся) в этом ряду дает средний прирост примерно 1,173‰ в год, а среднегодовой темп роста по отношению крайних значений составляет около 17,45% в год в интервале 2016–2024. Эти величины не клинические, а управленческие: они помогают планировать кадровую нагрузку, емкость консультаций и потребность в лекарственном обеспечении, даже если часть роста отражает изменение поведения пациентов после ковида. При этом пик медианы времени первичного осмотра приходится на 2020–2021 гг. (18,84 и 17,18 недели), а в 2023–2024 гг. медиана снижается до ~11–12 недель, что статистически и организационно согласуется с гипотезой о постковидном восстановлении доступности плановой помощи и усилении ранней маршрутизации. Это отражает управляемый параметр системы, который можно улучшать целевыми вмешательствами без изменения клинических технологий.

Примечательно, что доля системной терапии в демонстрационном контуре не растет монотонно, оставаясь в интервале ~12–32% по годам, что указывает на более сложную структуру процесса: рост обращаемости сам по себе не означает увеличение доли тяжелых случаев. В терминах статистики это означает, что «количество» и «тяжесть» имеют неполную корреляцию и для оптимизации помощи нельзя строить планирование только на объеме потока. Изъязвление как индикатор осложнения также демонстрирует волатильность с заметным усилением в 2020 г. (11,4%), после чего значения возвращаются к более низкому уровню, что можно интерпретировать как эффект задержки обращения в период ограничений и последующего «догоняющего» обращения уже с развившимися осложнениями. Такой паттерн типологически соответствует известной клинической логике: чем позже пациент попадает к специалисту, тем выше вероятность, что фаза активного роста уже привела к повреждению поверхностных тканей.

Чтобы перейти от управленческой динамики к клиническому содержанию, требуется проверить, изменилась ли за ковидный и постковидный периоды структура фенотипов ИГ, поскольку именно фенотип задает риск-профиль и вероятность необходимости активного лечения. В демонстрационном контуре применено укрупнение на два подынтервала: 2016–2019 гг. как доковидное окно и 2020–2024 гг. как ковидное и постковидное окно, что позволяет статистически стабилизировать доли и уменьшить влияние годовой случайности (табл. 2).

Сами доли в табл. 2 интерпретируются через известные популяционные закономерности: преобладание девочек и заметная часть недоношенных воспроизводят описанный в литературе риск-профиль ИГ. Отсутствие резкого сдвига по основным категориям (например, сегментарные формы ~16% в обоих периодах) в демонстрационном ряду служит методологическим напоминанием: даже если клиницист наблюдает рост обращаемости после ковида, это не обязательно сопровождается увеличением доли наиболее неблагоприятных по фенотипу случаев. Таким образом, управленческая реакция должна одновременно усиливать раннюю верификацию и не перегружать стационар «лишними» госпитализациями.

Таблица 2
Структура клинических форм и осложнений ИГ в когорте КБР по периодам 2016–2019 и 2020–2024 гг. (демонстрационный расчет)
Table 2
Structure of clinical forms and complications of IG in the CBR cohort by periods 2016–2019 and 2020–2024 (demonstration calculation)

Показатель	2016–2019	2020–2024
Всего пациентов, n	209	517
Девочки	152 (72,7%)	372 (72,0%)
Недоношенность	34 (16,3%)	99 (19,1%)
Поверхностные формы	115 (55,0%)	277 (53,6%)
Смешанные формы	69 (33,0%)	164 (31,7%)
Глубокие формы	25 (12,0%)	76 (14,7%)
Сегментарные формы	34 (16,3%)	83 (16,1%)
Мультифокальные формы	12 (5,7%)	26 (5,0%)
Локализация голова/шея	131 (62,7%)	310 (59,9%)
Локализация аногенитальная/промежностная	4 (1,9%)	12 (2,3%)
Изъязвление	13 (6,2%)	39 (7,5%)
Системная терапия пропранололом	48 (23,0%)	131 (25,3%)
Медиана первичного осмотра у специалиста, нед.	12,85	13,32

Если оценивать эффекты как изменение шансов, то для большинства признаков различия между периодами в демонстрационном массиве оказываются умеренными: например, недоношенность 16,3% против 19,1% соответствует отношению шансов примерно 1,22, а изъязвление 6,2% против 7,5% – отношению шансов около 1,23. Статистически такие различия при данных объемах могут быть неустойчивыми и чувствительными к полноте регистрации, но управленчески они важны: даже небольшое увеличение доли недоношенных повышает требования к мониторингу безопасности системной терапии, а небольшое увеличение изъязвлений увеличивает потребность в перевязочных ресурсах и антибиотикотерапии. В этом смысле акцент на «малых процентах» является правильным, потому что система здравоохранения финансируется и работает в абсолютных числах.

Ключевой научно-практический вопрос предикции эффективности терапии ИГ заключается не в том, какие формы встречаются чаще, а в том, какие параметры при прочих равных определяют высокую вероятность успешного исхода после системной терапии. Пропранолол признан эффективным препаратом для ИГ, что подтверждено анализом рандомизированных данных. Он также закреплен в системе терапии первой линии в руководствах, но в реальной практике результат вариабелен, что и оправдывает поиск предикторов [1, 2, 8–10]. В демонстрационном контуре основной фокус сделан на независимой роли времени начала терапии, фенотипе (сегментарность) и осложнениях, а лабораторный компонент введен как потенциальный дешевый модификатор прогноза с учетом того, что универсально принятых лабораторных тестов для ИГ нет и многие биомаркеры остаются исследовательскими [3, 4] (табл. 3).

Модель построена для подвыборки системной терапии (демонстрационно n=179) и дает показатель дискриминации, эквивалентный AUC около 0,834, при умеренной ошибке вероятностной калибровки (Brier около 0,148). На языке инженерии



Таблица 3

Многомерная модель предикторов высокой эффективности системной терапии пропранололом (демонстрационная логистическая регрессия для пациентов системного лечения)**Table 3****Multivariate model of high-efficiency systemic therapy with propranolol predictors (demonstration logistic regression for systemic treatment patients)**

Предиктор	Отношение шансов (OR) [95% ДИ]	p
Тип: поверхностная (vs смешанная)	2,208 [0,940; 5,187]	0,0690
Тип: глубокая (vs смешанная)	0,560 [0,176; 1,781]	0,3263
Распределение: сегментарная (vs фокальная)	0,250 [0,105; 0,595]	0,0017
Распределение: мультифокальная (vs фокальная)	0,305 [0,079; 1,171]	0,0836
Возраст начала терапии (на 1 неделю позже)	0,899 [0,851; 0,949]	0,0001
Макс. диаметр очага (на +1 см)	0,866 [0,720; 1,042]	0,1287
Изъязвление (да vs нет)	0,269 [0,089; 0,811]	0,0197
CRP (лог-трансформация, на +1 ед.)	0,702 [0,342; 1,443]	0,3360
Период 2023–2024 (vs 2016–2022)	1,920 [0,803; 4,590]	0,1424

качества это означает, что даже простая интерпретируемая модель, основанная на рутинных клинических признаках, способна заметно улучшить ранжирование пациентов по вероятности успеха терапии в сравнении с подходом, где всем назначается одинаковый маршрут. Важно, что интерпретируемость сохраняется: коэффициенты и отношения шансов дают врачу объяснимый аргумент, что критично для принятия решений и коммуникации с родителями.

Наиболее сильный и статистически устойчивый фактор в демонстрационном контуре – возраст начала терапии: OR 0,899 на каждую дополнительную неделю означает, что задержка старта на 4 недели снижает шансы высокой эффективности примерно до 0,652 от исходных, а задержка на 8 недель – примерно до 0,425. Такой эффект полностью согласуется с клинической фазностью и окном максимального роста, когда вмешательство теоретически обладает максимальной отдачей, а позднее начало лечения с большей вероятностью встречает уже структурно созревшие изменения ткани. Управленческий вывод здесь однозначен: эффективность лечения в регионе повышается не только за счет выбора препарата, но и за счет сокращения логистической задержки от первого контакта до начала терапии.

Сегментарные формы (OR 0,250) и наличие изъязвления (OR 0,269) в демонстрационном анализе выступают как независимые тормозящие предикторы высокого ответа. С практической позиции это означает, что именно эти пациенты требуют наиболее агрессивного организационного сценария: ускоренного направления, подтверждения диагноза, ранней оценки рисков сопутствующих синдромов и более плотного мониторинга результата. Вместе с тем это повод для корректной постановки ожиданий: если система заранее знает, что сегментарность и изъязвление ухудшают вероятность быстрого выраженного ответа, то маршрутизация должна предусматривать альтернативные или комбинированные подходы, а также более длинный горизонт лечения и наблюдения.

Лабораторный компонент (CRP в лог-трансформации) в демонстрационной модели не достиг статистической значимости, что на практике читается двояко. С одной стороны, это подтверждает распространенный тезис, что рутинные лабораторные

показатели не являются осевыми в патогенезе ИГ и что для тонкой биологии нужны другие маркеры (VEGF, bFGF, MMP и др.), которые обсуждаются в литературе как исследовательские индикаторы активности и регрессии [3, 4]. С другой стороны, отсутствие значимости в модели не означает отсутствия пользы лабораторных показателей вообще: базовые анализы критичны для безопасности терапии, для ведения осложнений и для исключения иных состояний, а в регионах с ограниченными ресурсами именно лабораторный минимум помогает стандартизировать старт лечения без избыточной госпитализации. Этот баланс между предикторами эффективности и предикторами безопасности следует разделять в протоколах четко.

Обобщая результаты всех 3 таблиц, можно сформулировать системную интерпретацию для оптимизации медицинской помощи детям с ИГ в КБР. На уровне потока пациентов ключевым управляемым параметром является скорость маршрутизации: задержка первичного осмотра в годы ковидных ограничений математически проявляется как рост медианы времени до специалиста, а затем как снижение в годы восстановления. На уровне индивидуального прогноза независимые предикторы высокой эффективности терапии основаны преимущественно на времени старта терапии и на клиническом фенотипе, что делает задачу прогнозирования принципиально решаемой без внедрения дорогих биомаркеров на первом этапе.

С практической точки зрения инженерная оптимизация медицинской помощи может быть реализована как единый цифровой контур: стандартизированный шаблон первичного осмотра с обязательными полями (возраст, тип, размер, локализация, сегментарность, признаки осложнений), автоматический расчет риск-индекса и подсказка маршрута (наблюдение, плановое направление, срочное направление, междисциплинарная консультация). Такой контур согласуется с идеологией клинических руководств, в которых подчеркивается необходимость ранней идентификации проблемных ИГ и своевременного вмешательства [1, 2]. Важный нюанс заключается в том, что модель должна быть интерпретируемой, прозрачно описанной и регулярно перекалибровываться на реальных региональных данных [12, 13].

Перспектива лабораторных предикторов в регионе видится скорее как двухуровневая. На первом уровне достаточно рутинной лаборатории для безопасного старта системной терапии и ведения осложнений, поскольку именно эти тесты доступны и масштабируемы. На втором уровне возможно внедрение ограниченного числа биомаркеров ангиогенеза для узкой когорты сложных случаев и для научной валидации гипотез, поскольку исследования действительно обсуждают динамику фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и других молекул в контексте активности ИГ и ответа на лечение [3, 4]. Однако до тех пор основным источником прогноза останутся клинические признаки и время как управляемый ресурс системы; любые новые предикторы должны проходить внешнюю валидацию и оценку применимости до внедрения в клинический маршрут [12, 13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построение эффективной системы помощи детям с инфантильными гемангиомами в Кабардино-Балкарской Республике должно опираться на управляемые параметры процесса: скорость маршрутизации, качество первичного фенотипирования очага и стандартизацию критериев начала активного лечения. Даже при стабильном эпидемиологическом фоне субъективно наблюдаемый рост обращаемости после



ковидного периода способен резко увеличить нагрузку на специалистов и долю осложненных обращений, если окно раннего осмотра системно пропускается.

Демонстрационный расчет годового ряда 2016–2024 гг. показывает, что для управленческих решений принципиально важно нормировать поток на демографический знаменатель и одновременно отслеживать долю системной терапии, медиану времени первичного осмотра и частоту осложнений. Такая многомерная витрина данных позволяет отличать рост обращаемости от роста тяжести, а также выявлять годы, когда задержка маршрута вероятнее всего приводит к ухудшению исходов.

Многомерная интерпретируемая модель предикторов эффективности системной терапии указывает на доминирующее значение фактора времени начала лечения и на независимую негативную роль сегментарности и изъязвления. Практический смысл этих выводов состоит в том, что ускорение процесса диагностики и старта лечения для групп риска способно дать больший эффект, чем локальные изменения схем терапии, если эти изменения не сопровождаются улучшением маршрутизации.

Лабораторные показатели в качестве предикторов эффективности следует рассматривать осторожно и прагматично: на текущем уровне зрелости региональной системы лаборатория должна прежде всего обеспечивать безопасность и стандартизацию старта терапии, а исследовательские биомаркеры имеют смысл только при наличии инфраструктуры для их точного измерения и последующей валидации на реальном регистре. Перспективой практического применения результатов является внедрение регионального регистра ИГ и цифрового модуля риск-стратификации, который позволит управляемо сокращать задержки маршрута, перераспределять ресурсы консультаций и уменьшать долю случаев с предотвратимыми осложнениями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations: Infantile hemangioma. 2023. ID 769. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/769_1 (In Russian)
2. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475>
3. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, et al. Infantile Hemangioma: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(1):55–69. <https://doi.org/10.2174/1573396316666200508100038>
4. Jung HL. Update on infantile hemangioma. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(11):559–572. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.02061>
5. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882–887. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0413>
6. Vasilyev IS, Vasilyev SA, Abushkin IA, et al. Differentiated approach to the treatment of patients having infant hemangiomas of external localizations. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2017;1(60):5–16. doi: 10.17223/1814147/60/01 (In Russian)
7. Denis AG, Abushkin IA, Vasilev IS, et al. The role of laser thermotherapy and the parameters of local hemodynamics in the differential treatment of infant hemangiomas of the head and neck. *Pacific Medical Journal*. 2018;1:75–78. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.75-78> (In Russian)
8. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735–746. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404710>
9. Solman L, Glover M, Beattie PE, et al. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):582–589. <https://doi.org/10.1111/bjd.16779>
10. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015;174(7):855–865. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>
11. International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2025. Available at: <https://www.issva.org/classification>. Accessed June 7, 2026.
12. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*. 2024;385:e078378. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078378>
13. Moons KGM, Damen JAA, Kaul T, et al. PROBAST+AI: an updated quality, risk of bias, and applicability assessment tool for prediction models using regression or artificial intelligence methods. *BMJ*. 2025;388:e082505. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-082505>



Тхабисимова И.К.¹✉, Мизиев И.А.¹, Пшинокова М.А.¹, Назранов Б.М.¹, Хадзугов А.Б.¹,
Пшиноков Ал.С.², Пшиноков Аз.С.¹, Мусукова С.М.¹, Анаева Ф.М.¹, Кодзокова Д.Л.¹

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,
Нальчик, Россия

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Клинико-лабораторные маркеры как инструмент оптимизации маршрутизации и оценки эффективности терапии IgA-васкулита у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Тхабисимова И.К., Мизиев И.А., Пшинокова М.А., Назранов Б.М. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Тхабисимова И.К., Хадзугов А.Б. – редактирование, подготовка рукописи; Мизиев И.А. – одобрение окончательного варианта статьи для опубликования; Пшинокова М.А., Пшиноков Ал.С., Пшиноков Аз.С. – анализ и интерпретация полученных данных; Мусукова С.М., Анаева Ф.М., Кодзокова Д.Л. – сбор материала.

Финансирование. Исследование проведено в Кабардино-Балкарском государственном университете имени Х.М. Бербекова при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030». Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Подана: 31.03.2026

Принята: 07.07.2026

Контакты: tkhabisim@mail.ru

Резюме

Введение. В статье рассматривается проблема результативности ведения IgA-васкулита у детей в Кабардино-Балкарской Республике за период 2017–2023 гг. в клинико-лабораторном и одновременно организационном аспекте, критичная для предупреждения абдоминальных осложнений и долгосрочного почечного повреждения.

Цель. Создание матрицы навигационных индикаторов, позволяющих на ранних стадиях отличать иммуновоспалительный процесс от инфекционных и иных состояний с фенотипом «фебрильная пурпура», корректировать интенсивность терапии и выстраивать тактику наблюдения детей с IgA-васкулитом в Кабардино-Балкарии.

Материалы и методы. Анализ опирается на ретроспективную обработку медицинской документации детских стационаров и поликлиник Кабардино-Балкарской Республики за период 2017–2023 гг. с включением случаев, соответствующих классификационным критериям EULAR/PRINTO/PRES для IgA-васкулита, и с привлечением морфологической верификации при атипичном фенотипе сыпи. В качестве ключевых лабораторных тестов использовались показатели системного воспаления и гемостаза, гипоальбуминемии, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, признаки коагуляционно-воспалительной активации (включая D-димеры), а также динамика мочевого синдрома как наиболее тихий и одновременно наиболее прогностически значимый сигнал риска нефрита; отдельно акцентируется внимание на роли прокальцитонина в уменьшении диагностической неопределенности при подозрении на бактериальную инфекцию.

Результаты. Клинико-лабораторные предикторы эффективности при IgA-васкулите составляют концептуальную систему, в которой каждый показатель имеет смысл



только в связи с клинической картиной и организационным решением. Предлагаемая понятийная матрица позволяет трактовать лабораторные маркеры как инструменты координации между специалистами и семьей; эффективность помощи связывается со способностью системы удерживать ребенка в длительном нефрологическом контроле, предотвращать «хирургические» ошибки при абдоминальном синдроме и обеспечивать преемственность наблюдения при риске рецидивов.

Заключение. Исследование клинико-лабораторных маркеров при IgA-vasкулите в популяции детей Кабардино-Балкарии в 2017–2023 гг. показало, что в центре практической полезности оказываются три ключевых узла: дифференциальная диагностика с инфекционными заболеваниями при сходной картине «пурпура + системные симптомы», раннее распознавание тяжелого абдоминального вовлечения и последовательное выявление почечного поражения как главного фактора долгосрочного прогноза.

Ключевые слова: IgA-vasкулит, клинико-лабораторные предикторы, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, мочевого синдром, прокальцитонин

Tkhabisimova I.¹✉, Miziev I.¹, Pshinokova M.¹, Nazranov B.¹, Khadzugov A.¹, Pshinokov A.I.², Pshinokov Az.¹, Musukova S.¹, Anaeva F.¹, Kodzokova D.¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Clinical and Laboratory Markers as a Tool for Optimizing Routing and Evaluating the Effectiveness of Therapy for IgA-Vasculitis in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tkhabisimova I., Miziev I., Pshinokova M., Nazranov B. – study concept and design, material collection and processing, text writing; Tkhabisimova I., Khadzugov A. – editing, preparation of the text for publication; Miziev I. – final approval of the article version of for publication; Pshinokova M., Pshinokov A.I., Pshinokov Az. – analysis and interpretation of the data obtained; Musukova S., Anaeva F., Kodzokova D. – material collection.

Funding. The study was conducted at the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov with the support of the Priority-2030 strategic academic leadership program. The authors did not receive financial support from pharmaceutical companies or medical equipment manufacturers.

Submitted: 31.03.2026

Accepted: 07.07.2026

Contacts: tkhabisim@mail.ru

Abstract

Introduction. The article discusses the issue of the effectiveness of managing IgA-vasculitis in children in the Kabardino-Balkarian Republic for the period 2017–2023 as a clinical, laboratory, and organizational communicative task that is critical for preventing abdominal complications and long-term renal damage.

Purpose. To create a matrix of navigation indicators that allow distinguishing the immune-inflammatory process from infectious and other conditions with the phenotype of "febrile purpura" at early stages, to adjust the intensity of therapy and to build tactics for monitoring children with IgA-vasculitis in Kabardino-Balkaria.

Materials and methods. The analytical framework is based on a retrospective analysis of medical records from children's hospitals and out-patient clinics in the Kabardino-Balkarian Republic for the period 2017–2023, including cases that meet the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria for IgA vasculitis, and using morphological verification for atypical rash phenotypes. Key laboratory configurations included indicators of systemic inflammation and hemostasis, neutrophil-lymphocyte ratio, hypoalbuminemia, signs of coagulation-inflammatory activation (including D-dimers), as well as trends in urinary syndrome, as the most "silent" and at the same time the most prognostically significant signal of nephritis risk; the role of procalcitonin in reducing diagnostic uncertainty in case of suspected bacterial infection is separately emphasized.

Results. Clinical and laboratory predictors of effectiveness in IgA-vasculitis are a conceptual system where each indicator makes sense only in conjunction with the clinical picture and organizational decision. The proposed conceptual framework allows interpreting laboratory markers as tools for coordinating between specialists and families; the effectiveness of care is linked to the system's ability to maintain long-term nephrological monitoring, prevent "surgical" errors in abdominal syndrome, and ensure continuity of care in cases of recurrence risk.

Conclusion. A study of clinical and laboratory markers in IgA-vasculitis in the KBR population of children in the 2017–2023 horizon showed that three nodes are in the center of practical usefulness: differential diagnosis with infectious diseases in a similar picture of "purpura + systemic symptoms", early recognition of severe abdominal involvement, and consistent detection of renal damage as a major factor in long-term prognosis.

Keywords: IgA-vasculitis, clinical and laboratory predictors, neutrophil-lymphocyte ratio, urinary syndrome, procalcitonin

■ ВВЕДЕНИЕ

IgA-васкулит (исторически в российской клинической традиции часто обозначаемый как «геморрагический васкулит» или «пурпура Шёнлейна – Геноха») занимает особое место в педиатрии, поскольку соединяет в одном клиническом событии сразу несколько профилей медицинского знания: дерматологический (пальпируемая пурпура), ревматологический (артралгии/артрит), гастроэнтерологический (абдоминальный синдром), нефрологический (IgA-васкулит-нефрит). В номенклатуре системных васкулитов (CHCC2012) IgA-васкулит определяется как васкулит с IgA1-доминантными иммунными депозитами, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы), часто вовлекающий кожу и желудочно-кишечный тракт, нередко сопровождающийся артритом; при этом возможен гломерулонефрит, морфологически не отличимый от IgA-нефропатии [1]. Эта связка системности и локальных синдромов делает диагноз одновременно очевидным и трудно удерживаемым: очевидным из-за яркой кожной манифестации, трудно удерживаемым из-за необходимости постоянно проверять границы поражения органов и риски осложнений. В педиатрической практике критерии классификации EULAR/PRINTO/PRES (Анкара-2008, финальная публикация 2010) задают минимальный перечень согласия: обязательна пурпура с преимущественной локализацией на нижних конечностях и дополнительно хотя бы один признак из набора характерных



симптомов (абдоминальная боль, артрит/артралгии, почечное вовлечение по типу гематурии/протеинурии либо биопсия с IgA-депозитами при атипичной сыпи) [2]. Именно это определение входных ворот и формирует роль клинико-лабораторных маркеров: они не заменяют клинику, но поддерживают принятие решений, особенно когда клинический образ не вполне каноничен.

Для Кабардино-Балкарской Республики (КБР) проблема приобретает двойную важность: с одной стороны, это регион с выраженной полиэтничностью и разнообразием культурных сценариев обращения за медицинской помощью, с другой – это территория, где детская патология неизбежно оказывается вписана в ритмы школьных коллективов, сезонных инфекций и постинфекционных аутоиммунных реакций. В мировой литературе период 2017–2023 гг. совпал с резким изменением эпидемиологического и организационного контекста вследствие пандемии COVID-19, что дало основания обсуждать как иммунологические механизмы постинфекционных сдвигов, так и системные эффекты (локдауны, перестройка маршрутизации, изменение порога госпитализации).

В одном из ретроспективных исследований на базе университетского детского стационара в Польше сравнение «до пандемии» и «в пандемию» показало уменьшение числа госпитализаций с IgA-вакулитом при отсутствии существенного изменения клинического течения и частоты нефропатии во время болезни [3]. Одновременно национальные регистры и базы редких заболеваний в Европе описывали модификации выявляемости и частоты случаев в пандемийный период, отчасти связывая их с изменением структуры обращаемости и диагностической настороженности [4]. В таком ключе эффективность терапии перестает быть сугубо фармакологическим понятием и становится показателем того, насколько система диагностики способна удерживать пациента в правильной тактике наблюдения, не теряя его между инфекционным стационаром, поликлиникой и нефрологическим контролем.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание матрицы навигационных индикаторов, позволяющих на ранних стадиях отличать иммуновоспалительный процесс от инфекционных и иных состояний с фенотипом «фебрильная пурпура», корректировать интенсивность терапии и выстраивать тактику наблюдения детей с IgA-вакулитом в КБР.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Период 2017–2023 гг. в логике данного исследования рассматривается как единый временной коридор, внутри которого изменялись не только клинические практики, но и смысловые рамки диагностики. Методологически предлагается ретроспективный дизайн на материалах медицинской документации детских стационаров и консультативных подразделений КБР, куда включались случаи, соответствующие классификационным критериям EULAR/PRINTO/PRES для IgA-вакулита, поскольку именно они обеспечивают сопоставимость с международными исследованиями и снижают риск смешения с инфекционно-токсическими пурпурами и тромбоцитопеническими состояниями [2]. В случаях атипичной локализации сыпи или диагностических сомнений рамкой верификации выступали морфологические изменения, констатируемые с использованием прямой иммунофлюоресценции, поскольку клинические руководства и справочные источники подчеркивают диагностическую

ценность обнаружения IgA-депозитов в стенке сосудов кожи [5]. Сбор данных в такой схеме включал сведения о возрасте и поле, предполагаемых триггерах (респираторные инфекции, вакцинации, лекарственные воздействия), типе клинической манифестации (кожная/кожно-суставная/абдоминальная/почечная/смешанная), а также о ключевых лабораторных показателях на момент первичного обращения и в динамике (общий анализ крови, маркеры воспаления, биохимические параметры, включающие показатели содержания альбумина как индикатора системного воспаления и кишечного поражения, показатели гемостаза (включая D-димеры как маркер коагуляционно-воспалительной активации), иммунологические параметры (IgA, компоненты комплемента), а также обязательный мониторинг мочевого синдрома (гематурия/протеинурия) [6].

Ключевой методический подход состоит в том, чтобы трактовать эффективность терапии не как редукцию к одному исходу (например, исчезновение сыпи), а как комплексный результат: купирование абдоминального болевого синдрома и предупреждение хирургических ложных тревог, предотвращение прогрессирования нефрита, снижение частоты рецидивов и сохранение длительного нефрологического наблюдения у групп риска.

Доказательная база подсказывает, что предикторы тяжести и потребности в более агрессивной терапии часто связаны не с одним лабораторным тестом, а с конфигурацией маркеров. Так, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR) и гипоальбуминемия обсуждаются как индикаторы более тяжелого абдоминального вовлечения; в ряде работ в модель предсказания ухудшения абдоминальной симптоматики включалось также исследование D-димеров и активности фактора XIII [7, 8].

Дополнительно подчеркивается необходимость дифференциальной диагностики с инфекционными заболеваниями при сходной клинической картине «лихорадка + пурпура», для чего принципиально важен иной профиль лабораторных маркеров (в частности, прокальцитонин как маркер бактериальной инфекции, обладающий способностью дискриминации между бактериальной инфекцией и рядом небактериальных воспалительных состояний) [9].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевой аспект обсуждения для КБР состоит в практической значимости дифференциальной диагностики между двумя типами угроз: инфекционной катастрофой (менингококцемия, сепсис, тяжелые вирусные инфекции с геморрагическим компонентом) и иммуновоспалительным повреждением органов-мишеней при IgA-васкулите, прежде всего почек и кишечника. В литературе подчеркивается, что IgA-васкулит является иммунокомплексным поражением мелких сосудов с типичной триадой/тетрадой клинических проявлений и что прогноз в значительной степени определяется наличием и выраженностью почечного вовлечения [10]. В этой ситуации лабораторные показатели выполняют роль не предвестников болезни (так как она первоначально распознается клинически), а значимых признаков, которые помогают отличить иммуновоспалительный процесс от инфекционного и определить интенсивность наблюдения и терапии. Такой взгляд особенно важен в постковидной реальности: опубликованные данные демонстрируют, что пандемия могла снижать госпитализацию по поводу IgA-васкулита без существенного изменения клинического



течения, что означает возможное наличие скрытой недообращаемости и смещения точки первичного контакта (поликлиника вместо стационара, позднее обращение, диагностика по месту жительства) [11].

Если рассматривать клинико-лабораторные предикторы для управления неопределенностью, то требуется сначала уяснить, что такое «предиктор», «эффективность», чем отличается «активность болезни» от «угрозы осложнений» и почему дифференциальный диагноз с инфекциями является ключевой эпистемической границей педиатрической помощи. В международных источниках подчеркивается, что одни и те же клинические признаки могут включаться в разные нозологические формы, и потому медицина вынуждена строить переходы между номенклатурой, критериями классификации и реальной клинической диагностикой [12]. Для дальнейшего анализа представляем эти определения в виде понятийной матрицы (табл. 1).

Понятийная матрица показывает, что предикторы эффективности при IgA-васкулите следует рассматривать как переходники между разными дисциплинарными языками: клиническим (что видит врач), лабораторным (что показывают анализы) и организационным (куда направить и как долго наблюдать). Здесь важно не перепутать предсказание и причинность: лабораторный маркер может быть надежным индексом тяжести, но при этом не являться мишенью терапии, и именно это различие предотвращает типичную ловушку технократического мышления, стремящегося лечить анализы вместо пациента.

Наиболее конфликтной зоной в реальных маршрутах детей с пурпурой остается различие IgA-васкулита и инфекционных заболеваний с похожим внешним обликом пациента. Классификационные критерии EULAR/PRINTO/PRES прямо требуют, чтобы пурпура не была обусловлена тромбоцитопенией, и тем самым задают минимальный лабораторный фильтр уже на входе [2]. Но клиническая практика шире критериев: при высокой температуре, выраженной интоксикации, нестабильной гемодинамике всегда обсуждается вероятность бактериальной инфекции, при которой лабораторный профиль обычно включает иные сочетания маркеров, а прокальцитонин рассматривается как инструмент различения бактериальной инфекции и небактериальных воспалительных процессов [9]. Эта развилка важна еще и потому, что ошибка первого шага меняет весь сценарий: антибиотикотерапия и инфекционный стационар вместо иммуновоспалительной маршрутизации и нефрологического контроля.

Смысл приведенных в табл. 2 сведений заключается в том, что лабораторная диагностика выступает эффективным способом упорядочить конкурирующие нарративы болезни. Сам по себе прокальцитонин не является универсальным «судьей», но его ценность состоит в том, что он исторически разрабатывался именно как дискриминатор бактериальной инфекции среди иных воспалительных состояний и в ряде клинических контекстов способен уменьшать неопределенность решения: антибиотика сейчас или нет [9]. Для IgA-васкулита же ключевым «тихим» маркером эффективности диагностики является не прокальцитонин, а своевременное выявление и сопровождение мочевого синдрома, поскольку именно почечное вовлечение определяет долгосрочный риск.

Постковидный период встраивает в эту картину дополнительный слой: изменился не только фон инфекционных триггеров, но и инфраструктура медицинского

Таблица 1
Понятийно-методологическая карта исследования клинико-лабораторных предикторов эффективности при IgA-вакулите
Table 1
Conceptual and methodological map of the study of clinical and laboratory predictors of effectiveness in IgA vasculitis

Понятие	Рабочее определение	Клиническая привязка	Лабораторная привязка	Социологический смысл для системы помощи
Предиктор эффективности	Признак, который позволяет заранее предположить траекторию течения и ответ на терапию	Сценарий манифестации, динамика симптомов, необходимость эскалации лечения	Конфигурация маркеров воспаления, гемостаза, мочевого синдрома, иммунологических показателей	Инструмент распределения ресурсов: кого госпитализировать, кого наблюдать чаще, кому нужен нефролог
Эффективность терапии	Совокупный результат купирования синдромов и предотвращения органного повреждения при приемлемых рисках	Быстрое снятие боли, прекращение новых высыпаний, отсутствие прогрессирования нефрита, снижение рецидивов	Нормализация/стабилизация воспалительных и почечных маркеров в динамике	Мера качества маршрутизации, преемственности и комплаентности семьи
Диагностическая неопределенность	Состояние конкуренции объяснений при сходном фенотипе «пурпура + интоксикация/боль»	«Фебрильная пурпура», абдоминальная катастрофа, подозрение на сепсис / острый живот	Противоречивые профили: воспаление без бактериальных маркеров или септические маркеры без подтверждения	Источник избыточных обследований или запоздалой помощи: важна культура принятия решений
Дифференциальный диагноз	Практика ограничения нозологий для выбора траектории лечения и наблюдения	Исключение тромбоцитопении, сепсиса, коагулопатий, васкулитов иной природы	Прокальцитонин/посевы при подозрении на бактериальную инфекцию; биопсия при атипии	Пограничная работа между службами: инфекционист, ревматолог, нефролог, хирург
Постковидный контекст	Совокупность биологических и организационных изменений, влияющих на выявляемость и течение	Изменение порога госпитализации, поздние обращения, повышенная настороженность к системному воспалению	Более частое использование маркеров воспаления и коагуляции, расширенная лабораторная панель	Изменение доверия к медицине и логистики обращений после пандемии

поведения семей. Ретроспективное исследование польского центра показало уменьшение госпитализаций по поводу IgA-вакулита в пандемийный период, при этом клиническое течение и частота нефропатии во время болезни не демонстрировали принципиальных различий [3]. Во Франции на уровне национального регистра редких заболеваний обсуждалось, что пандемия могла модифицировать заболеваемость/выявляемость IgA-вакулита одновременно у детей и взрослых, и тем самым была подчеркнута зависимость эпидемиологии от режимов регистрации и доступности входа в систему помощи [13]. Для КБР это означает: даже если частота заболевания не изменилась значительно, организационные эффекты могли привести



Таблица 2
Сравнительная характеристика лабораторных профилей при сходной клинической картине «пурпура + системные симптомы»
Table 2
Comparative characteristics of laboratory profiles in a similar clinical picture "purpura + systemic symptoms"

Диагностическая ситуация	Типичная клиническая картина	Лабораторный акцент (качественно)	Риск интерпретационной ошибки	Как повышать точность дифференциальной диагностики
IgA-васкулит	Пурпура с преимущественной локализацией на ногах, возможны боли в животе/суставах, затем мочевого синдром	Воспалительные маркеры переменны; тромбоцитопения не является ожидаемой опорой диагноза; значима динамика мочи	Переоценка лихорадки как признака сепсиса, недооценка почечного риска	Привязка к критериям EULAR/PRINTO/PRES, ранний контроль мочи, продуманная оценка инфекционных маркеров
Менингококцемия / бактериальный сепсис	«Фебрильная пурпура», быстрое ухудшение общего состояния	Маркеры бактериального воспаления и тканевой гипоперфузии имеют решающее значение; прокальцитонин может поддерживать диагноз бактериальной инфекции	Опоздание с антибактериальной терапией из-за ошибочного иммунного объяснения	Принцип приоритета угрозы жизни, параллельная проверка альтернатив, использование прокальцитонина как дискриминатора
Вирусные инфекции с экзантемой и геморрагическим компонентом	Сыпь на фоне ОРВИ, умеренные системные симптомы	Профиль может имитировать воспаление без бактериальных маркеров; решает контекст контактов и динамика	Снятие диагноза IgA-васкулита при появлении новых симптомов позже	Повторная оценка клиники и мочевого синдрома, готовность к пересмотру диагноза
Тромбоцитопенические пурпуры	Геморрагический синдром с преимущественно петехиальным характером	Тромбоцитопения является ключевым отличием от IgA-васкулита	Ложная трактовка пурпуры как IgA-васкулита при отсутствии сосудистой картины	Строгая оценка тромбоцитов и характера сыпи, исключение гематологических причин
Другие системные васкулиты	Системное воспаление с полиорганностью, иногда без типичной локализации пурпуры	Нужна расширенная иммунологическая и морфологическая верификация	Смещение номенклатурных категорий и клинических диагнозов	Опора на номенклатуру (CHCC) и критерии, биопсия при нетипичности

к видимому росту тяжелых случаев за счет поздней диагностики и фильтра госпитализации, когда в стационар попадает более сложная часть спектра.

В обсуждении клинико-лабораторных предикторов эффективности особое внимание уделяется абдоминальному синдрому, поскольку именно он является основной причиной диагностических ошибок и «хирургических» маршрутов. В литературе подчеркивается, что раннее назначение глюкокортикостероидов при выраженных

абдоминальных симптомах может рассматриваться как способ уменьшить длительность госпитализации и избежать ненужных инвазивных вмешательств, при этом ценно прогнозирование тяжести абдоминального вовлечения уже в момент поступления [14]. Описываются лабораторные маркеры, ассоциируемые с тяжелым желудочно-кишечным поражением: NLR, MPV/PLR в разных исследованиях рассматриваются как доступные индексы системного воспалительного ответа, а снижение активности фактора XIII и изменения коагуляционных маркеров (включая D-димеры) связываются с риском кровотечения и тяжелого течения [10]. Концептуально важно, что гемостаз в подобных ситуациях мыслится как часть иммуновоспалительной архитектуры болезни, где сосудистая стенка, воспаление и микроциркуляция образуют единый контур.

Почечное вовлечение – центральная ось прогноза и главный критерий того, можно ли считать помощь эффективной в долгосрочной перспективе. Международные рекомендации подчеркивают междисциплинарный характер ведения IgA-васкулита с нефритом и отмечают неоднозначность доказательной базы, связанную с гетерогенностью болезни и межэтнической вариабельностью. В крупном международном ретроспективном исследовании у детей с биопсийно подтвержденным IgA-васкулит-нефритом акцент делался на выявлении прогностических факторов и сигналов эффективности иммуносупрессии, что подчеркивает: клинико-лабораторные маркеры здесь необходимы для выбора интенсивности лечения и наблюдения. При этом современная линия руководств KDIGO, обновлявшаяся в 2021 г. и затем расширенная отдельным документом по IgA-нефропатии и IgA-васкулиту (публикация в 2025 г.), демонстрирует институционализацию этой области: «почечная» часть болезни становится самостоятельной областью решений, где важны стандарты мониторинга и стратификация риска. Это означает, что нефрит переводит эпизодическую болезнь в хроническую траекторию наблюдения, и эффективность помощи включает способность системы сопровождать ребенка и семью длительно.

Как следует из табл. 3, самые сильные предикторы эффективности – это те, которые меняют решения на развилках. Для абдоминального синдрома такими развилками являются выбор между ожиданием и ранней противовоспалительной терапией, а также различие функциональной боли и сосудистого поражения кишечника; для почечного синдрома – переход от успокаивающей логики «сыпь пройдет» к требованию регулярного мониторинга мочи и артериального давления. Связка NLR – альбумин – коагуляционные маркеры представляется значимой, потому что демонстрирует сборку диагноза из разных систем тела: кровь, сосуд, кишечник и иммунная регуляция оказываются включены в один смысловой контур болезни. При этом эффективность помощи определяется тем, насколько эта сборка превращается в устойчивую клиническую практику, а не остается теоретическим знанием.

На уровне организационных выводов период 2017–2023 гг. можно описать как время усиления диагностической панели и расширения лабораторного языка за счет постковидной настороженности к системному воспалению и тромбовоспалительным состояниям. Из этого следуют два взаимосвязанных эффекта: с одной стороны, растет вероятность раннего выявления тяжелых форм (через более частые исследования), с другой – растет риск гипердиагностики или неправильного сдвига к инфекционному объяснению там, где требуется иммуновоспалительная логика.



Таблица 3

Клинико-лабораторные предикторы эффективности и стратификации риска при IgA-васкулите у детей

Table 3

Clinical and laboratory predictors of efficacy and risk stratification in IgA vasculitis in children

Кластер наблюдения	Клинический признак	Лабораторный индикатор (качественно)	Интерпретация как предиктора	Как влияет на тактику и организацию помощи
Абдоминальное вовлечение	Интенсивная боль, рвота, признаки кишечного поражения	Повышение NLR, снижение альбумина, признаки коагуляционной активации; возможное снижение фактора XIII	Сигнал необходимости ранней противовоспалительной терапии и внимательного динамического контроля	Снижает риск «хирургической ошибки», требует согласования с хирургом и гастроэнтерологом
Почечное вовлечение	Гематурия/протеинурия, отеки, гипертензивные проявления	Стойкие изменения мочи, протеинурия как маркер риска; биопсийные признаки при показаниях	Переход от единичного эпизода к риску хронического поражения	Увеличивает роль нефролога, требует длительного наблюдения и стандартизированного мониторинга
Системное воспаление	Лихорадка, слабость, распространенность высыпаний	Маркеры воспаления могут повышаться достоверно; важна согласованность с клиникой	Тяжесть воспалительного ответа может предвосхищать осложнения, но не заменяет клинику	Влияет на решение о госпитализации и частоте контроля, особенно в постковидном контексте
Риск рецидива	Волнообразное течение, возвращение пурпуры после улучшения	В ряде когорт обсуждаются ассоциации с некоторыми иммунными и воспалительными показателями и факторов аллергического анамнеза	Рецидив – не неудача, а сценарий, требующий другой коммуникации с семьей	Требует профилактики потери наблюдения и ясного плана повторных обращений
Дифференциальный диагноз с инфекцией	«Фебрильная пурпура», быстрое ухудшение	Прокальцитонин как индикатор бактериальной инфекции; необходимость микробиологической верификации при подозрении	Предиктор не IgA-васкулита, а риска ошибочного маршрута	Определяет приоритеты безопасности и скорость терапии, снижает вероятность катастрофы

Представленные в табл. 4 сведения вводят гуманитарный слой как объяснение того, почему одинаковые клинико-лабораторные факты могут приводить к разным исходам в зависимости от организации помощи и коммуникации с семьей. В данном контексте лабораторный маркер приобретает двойную функцию: он одновременно медицинский показатель и средство координации между врачом, семьей и системой маршрутизации. В итоге эффективность терапии начинает зависеть не только от фармакологии, но и от того, насколько хорошо выстроен путь пациента.

Общее сопоставление таблиц позволяет сделать вывод: клинико-лабораторные предикторы эффективности при IgA-васкулите – это не список анализов, а концептуальная система, где каждый показатель имеет смысл только в связке с клинической

Таблица 4
Гуманитарные концепции, усиливающие клинико-лабораторную диагностику и эффективность помощи при IgA-васкулите
Table 4
Humanitarian concepts enhancing clinical and laboratory diagnostics and the effectiveness of care for IgA vasculitis

Концепция	Ключевая идея	Как проявляется в диагностике IgA-васкулита	Роль лабораторных маркеров в этой концепции	Практическое значение для КБР
Биопсихосоциальная перспектива	Болезнь – не только биология, но и поведение семьи, доступность помощи, доверие	Повторные визиты, соблюдение режима наблюдения, понимание рисков нефрита	Анализы служат языком убеждения и инструментом совместного планирования	Укрепляет преемственность между стационаром и поликлиникой
Риск-коммуникация	Риск нужно объяснять так, чтобы он был понят и принят	У семьи есть склонность считать болезнь кожной и завершённой после исчезновения сыпи	Динамика мочи и воспалительных маркеров превращает риск в наблюдаемую реальность	Снижает потери наблюдения и поздние осложнения
Границы нозологии	Диагноз – результат отграничения от конкурирующих объяснений	«Фебрильная пурпура» требует одновременного подозрения на инфекцию и васкулит	Прокальцитонин и микробиология структурируют инфекционную ветку, мочевого синдрома – иммуновоспалительную	Повышают безопасность и уменьшают диагностическую неопределённость
Стандартизация без редукции	Критерии и руководства нужны, но не заменяют клиническое мышление	Критерии EULAR/PRINTO/PRES и номенклатура CHCC задают рамку, но диагноз – клинический	Анализы помогают «калибровать» наблюдение и терапию, а не подменять клинику	Помогает внедрять единые подходы в разных учреждениях региона
Эпистемическая справедливость	Пациент и семья должны быть услышаны как носители информации	Описание боли и динамики симптомов дополняет медицинские данные	Анализы подтверждают серьёзность опыта семьи и помогают выстроить доверие	Повышает восприимчивость к наблюдению там, где культурные барьеры велики

картиной и организационным решением. Номенклатура и критерии задают вход, лабораторные маркеры помогают различить опасные развилки (инфекция/васкулит, легкое/тяжелое абдоминальное вовлечение, эпизод/нефрит), а гуманитарные концепции объясняют, почему одни траектории лечения становятся устойчивыми, а другие разрушаются на уровне коммуникации и преемственности. Такая системность особенно важна в период после 2020 года, когда медицинское мышление оказалось одновременно более «лабораторным» и вместе с тем более подверженным ошибкам интерпретации.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исследование клинико-лабораторных предикторов эффективности при IgA-васкулите в популяции детей КБР в горизонте 2017–2023 гг. следует понимать как задачу не только клиническую, но и социологическую: повышение точности диагностики достигается тогда, когда лабораторные маркеры становятся инструментом



правильной маршрутизации и удержания пациента в наблюдении. В центре практической полезности оказываются три узла: дифференциальная диагностика с инфекционными заболеваниями при сходной картине «пурпура + системные симптомы», раннее распознавание тяжелого абдоминального вовлечения и последовательное выявление почечного поражения как главного фактора долгосрочного прогноза. Следовательно, эффективность помощи измеряется тем, насколько система способна предотвращать диагностические ошибки на развилках и сопровождать ребенка до устойчивого клинического исхода.

Период после начала пандемии COVID-19 увеличил значение этой задачи, поскольку изменил структуру обращаемости и диагностическую настороженность, сделав лабораторную панель более широкой, а интерпретацию – более рискованной. В этих условиях оптимизация медицинской помощи в КБР требует междисциплинарной согласованности, ясных протоколов преемственности и особого внимания к коммуникации с семьей, когда лабораторные данные становятся языком общего планирования и доверия. Улучшение диагностики – это не только повышение диагностической значимости (чувствительности и специфичности) тестов, но и улучшение качества коллективного решения, принимаемого на стыке клиники, лаборатории и семьи.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ozen S., Pistorio A., Lusan S.M., et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch – Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(5):798–806. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.116657>
2. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A., et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatology*. 2013;65(1):1–11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
3. Poplicha K., Ufniański T., Ucieklak J., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and clinical course of IgA vasculitis in paediatric patients. *Pediatr Med Rodz*. 2024;20(2):99–104. <https://doi.org/10.15557/PiMR.2024.0026>
4. Vivarelli M., Samuel S., Coppo R., et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatric Nephrology*. 2024;39:877–892. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06502-6>
5. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of IgA Nephropathy and IgA Vasculitis. *Kidney International*. 2025;108(4S):S1–S71. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.04.004>
6. KDIGO Glomerular Diseases Work Group. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021;100(4):S53–S85.
7. Maisons V., Ramdani Y., Hankard A., et al. New insights into epidemiological data and impact of the COVID-19 pandemic on IgA vasculitis in children and adults: a French nationwide cohort. *Rheumatology International*. 2023;43:1629–1638. <https://doi.org/10.1007/s00296-023-05387-2>
8. Kaoru Ikeno, Fumiyo Kato, Atsuko Iida, et al. Clinical Significance of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in IgA Vasculitis. *Tokyo Women's Medical University Journal*. 2024;8:17–23. <https://doi.org/10.24488/twmuj.2023014>
9. Jaszczura M., Góra A., Grzywna-Rozenek E., et al. Analysis of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume to platelet count ratio in children with acute stage of immunoglobulin A vasculitis and assessment of their suitability for predicting the course of the disease. *Rheumatology International*. 2019;39:869–878. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04274-z>
10. Li Y., Zhang X., Liu H., et al. Severe gastrointestinal involvement in pediatric IgA vasculitis: a retrospective single-center cohort study in China. *Front. Pediatr*. 2023;11:1194214. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2023.1194214>
11. Rohner K., Marlais M., Tullus K., et al. Outcome of immunosuppression in children with IgA vasculitis-related nephritis: large multi-centre cohort and prognostic signals. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024;39(8):1299–1306. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae009>
12. Kang Z., Xun M., Li Z., et al. Association of the clinicopathological characteristics and proteinuria remission of pediatric IgAV with nephrotic-range proteinuria: A retrospective cohort study. *Front. Pediatr*. 2022;10:959212. <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.959212>
13. Reamy B.V., Servey J.T., Williams P.M. Henoch – Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020;102(4):229–233.
14. Delèveaux I., André M., Colombier M., et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis*. 2003;62(4):337–40. <https://doi.org/10.1136/ard.62.4.337>



Сербун П.Г.^{1,2✉}, Снетков П.П.^{1,3-5}, Журавский С.Г.⁶, Хараева З.Ф.⁴, Косова А.Д.¹, Шайкенов Р.О.¹, Морозкина С.Н.^{1,3-5}

¹ Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Гематологические показатели крови крыс в динамике оценки влияния на них имплантируемых полимерных матриц разной химической природы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных – Снетков П.П., Сербун П.Г., Шайкенов Р.О., Косова А.Д.; подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания – Сербун П.Г., Хараева З.Ф.; одобрение окончательного варианта статьи для опубликования – Хараева З.Ф., Снетков П.П., Морозкина С.Н., Журавский С.Г.

Благодарности: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 25-73-20141 (<https://rscf.ru/project/25-73-20141/>), а также с использованием ресурсов Центра коллективного пользования «Центр доклинических и трансляционных исследований» на базе Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова.

Подана: 12.05.2026

Принята: 18.08.2026

Контакты: polina_serbun@itmo.ru

Резюме

Введение. Комбинации полимеров различного происхождения могут обладать улучшенными свойствами в сравнении с использованием отдельных компонентов. Однако природные и синтетические полимеры могут инициировать воспалительный ответ в зависимости от молекулярной массы, химической чистоты и способа их введения. Вместе с тем комбинации полимеров могут стать причиной более выраженных реакций из-за усиления их химико-физических свойств. Анализ изменений лейкоцитарного профиля и тромбоцитарного ряда является ключевым методом оценки воспалительной реакции организма на имплантируемые полимерные матрицы.

Цель. Оценить параметры крови (лейкоцитарный и тромбоцитарный профили) при имплантации инновационных полимерных матриц на модели крыс.

Материалы и методы. Многослойные полимерные пленки на основе хитозана, альгината, пуллулана, гиалуроновой кислоты, полиэтиленоксида 4000, карбоксиметилцеллюлозу и поливинилпирролидон получали методом литья из раствора. Исследование выполнено на 30 самцах крыс линии Wistar, разделенных на 5 групп. Образцы пленок имплантированы в подкожный карман в области шейно-грудного отдела позвоночника. Взятие крови на исследование WBC, LY%, GR%, MI%, PLT, MPV, PDWc проводили на 0, 21 и 45-е сутки после взятия крови.



Результаты. Проведена оценка степени выраженности ответной реакции организма крыс при исследовании лейкоцитарного профиля, включающего параметры WBC, MI%, GR%, LY%, и тромбоцитарных показателей PLT, MPV, PDWc. В ходе статистического анализа не было выявлено статистически значимых отклонений между 5 группами по всем анализируемым параметрам в каждой из временных точек (все значения $p_fdr > 0,05$). Результаты исследования дают основание полагать, что все образцы не обладают токсическими эффектами и не активируют иммунный ответ.

Заключение. Все исследованные материалы при имплантации крысам не вызывали иммунного ответа по данным анализа показателей крови, т. е. могут считаться биосовместимыми.

Ключевые слова: многослойные пленки, гематологические показатели, лейкоцитарный профиль, тромбоцитарные параметры, полимеры

Serbun P.^{1,2}✉, Snetkov P.^{1,3-5}, Zhuravsky S.⁶, Kharaeva Z.⁴, Kosova A.¹, Shaikenov R.¹, Morozkina S.^{1,3-5}

¹ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

⁴ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

⁵ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Trends in Hematological Parameters of Rat Blood when Evaluating the Impact of Implanted Polymer Matrices of Different Chemical Nature

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: significant contribution to the research concept and design, data collection, data analysis and interpretation – Snetkov P., Serbun P., Shaikenov R., Kosova A.; preparation of the article or its critical revision in terms of significant intellectual content – Serbun P., Kharaeva Z.; final approval of the article version for publication – Kharaeva Z., Snetkov P., Morozkina S., Zhuravsky S.

Acknowledgements: this work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 25-73-20141 (<https://rscf.ru/project/25-73-20141/>), and performed using the resources of Research Equipment Sharing Center "Preclinical Translational Research Centre" at the Almazov National Medical Research Centre.

Submitted: 12.05.2026

Accepted: 18.08.2026

Contacts: polina_serbun@itmo.ru

Abstract

Introduction. Combinations of polymers of different origins may exhibit improved properties compared to their individual components. However, natural and synthetic polymers can trigger an inflammatory response depending on their molecular weight, chemical purity and route of administration. Polymer combinations may cause more pronounced reactions due to the enhancement of their physicochemical properties. The complete white blood cell count and platelet count are key methods for assessing the body's inflammatory response to implanted polymer matrices.

Purpose. To evaluate blood parameters (leukocyte and platelet profiles) following implantation of innovative polymer matrices in a rat model.

Materials and methods. Multilayer polymer films based on chitosan, alginate, pullulan, hyaluronic acid, polyethylene oxide 4000; carboxymethylcellulose and polyvinylpyrrolidone were obtained by solution casting. The study was conducted on 30 male Wistar rats, divided into 5 groups (HCA, KPC, PHC, sham-operated, and control). Film samples were implanted into a subcutaneous pocket in the cervical-thoracic region of the spine. Blood samples were collected on days 0, 21 and 45 to analyze WBC, LY%, GR%, MI%, PLT, MPV, and PDWc.

Results. The severity of the response of the rat body was assessed by exploring the leukocyte profile, including WBC, MI%, GR%, and LY%, and platelet parameters PLT, MPV, and PDWc. During the statistical analysis, no statistically significant deviations were found between the five groups for all analyzed parameters at each time point (all values of $p_fdr > 0.05$). It can be assumed that all the samples do not exhibit toxic effects and do not activate an immune response.

Conclusion. All tested materials when implanted in rats did not show immune response according blood parameters analysis, i. e. they can be considered biocompatible.

Keywords: multilayer films, hematological parameters, leukocyte profile, platelet parameters, polymers

■ ВВЕДЕНИЕ

Использование полимеров, как природных, так и синтетических, в биомедицине и системах доставки лекарственных препаратов представляет собой обширную область исследований. Новые комбинации полимеров могут обладать улучшенными физико-химическими свойствами по сравнению с их отдельными компонентами, а сочетание разных свойств отдельных полимеров повышает вероятность достижения положительных терапевтических эффектов [1].

Природные полимеры, как правило, характеризуются высокой биосовместимостью, биоразлагаемостью и низким уровнем системной токсичности [2]. К наиболее изученным и широко применяемым относятся хитозан, альгинаты и производные целлюлозы, включая карбоксиметилцеллюлозу (КМК). Из природных соединений также выделяют пуллулан, полисахарид, получаемый ферментативным способом из крахмала, который рассматривается в качестве перспективного биосовместимого полимера [3]. Среди синтетических полимеров широкое применение находят поливинилпирролидон (ПВП) и полиэтиленоксид (ПЭО, в том числе ПЭО 4000), которые также относятся к биосовместимым и малотоксичным системам [4].

Вместе с тем любой полимер может инициировать воспалительный ответ, степень которого зависит от химической чистоты, природных функциональных групп, молекулярной массы или способа введения в организм [5]. Комбинации полимеров могут проявлять функционально отличные свойства по сравнению с одиночными, что, в свою очередь, влияет на выраженность ответной реакции [6], проявляющейся в виде активации клеток врожденного иммунитета (макрофагов и нейтрофилов) гуморальной и клеточной иммунной реакции на полимер [7].



Хитозан способен активировать макрофаги и индуцировать сдвиг их фенотипа в сторону M1, что характерно для активного воспалительного процесса, сопровождающегося повышенной продукцией цитокинов IL-6 и TNF- α . В то же время макрофаги M2-фенотипа ассоциированы с противовоспалительной и репаративной активностью [3]. Хитозан также стимулирует высвобождение факторов роста, про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов, что способствует активации иммунной системы [4]. В ряде исследований недостаточно оценивается степень деацетилирования (SDD) и содержания эндотоксинов в препарате, что может оказывать существенное влияние на выраженность и качество иммунного ответа. Показано, что высокое содержание SDD способствует формированию M2-фенотипа макрофагов, тогда как среднее значение SDD чаще ассоциируется с M1-поляризацией [5]. В работе Mohyuddin et al. было показано, что в нормальных условиях хитозан проявляет иммуностимулирующее действие, тогда как при существующем сильном воспалительном ответе он способен подавлять избыточную активацию TLR4/NF- κ B-пути и демонстрировать противовоспалительные свойства [6].

У частиц альгината *in vivo* (в опытах на мышах) описаны более выраженные воспалительные реакции по сравнению с таковыми при использовании вязких растворов [7]. Так, альгинат-частицы стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ) и активируют дендритные клетки, что усиливает иммунный ответ. Пуллулан демонстрирует низкую иммуногенность и характеризуется как толерогенный полимер. Он не токсичен, не канцерогенен, не мутагенен и не обладает иммуногенностью [8, 9]. ПВП и ПЭО, включая фракцию молекулярной массой 4000, обычно рассматриваются как малотоксичные и биосовместимые полимеры. При этом в условиях *in vivo* доказательств выраженной системной токсичности и гематологических нарушений при стандартных дозах не выявлено [1].

Одним из ключевых методов оценки выраженности ответной реакции является исследование гематологических показателей крови. Изменения в количестве и соотношении форменных элементов крови могут отражать развитие воспаления, активацию врожденного иммунитета, а также состояние гемопоэза и системную реакцию организма на вводимые вещества [10]. Показатели тромбоцитарного ряда (PLT – количество тромбоцитов, отвечающих за свертываемость крови и остановку кровотечений; MPV – показатель среднего объема тромбоцитов, отражающий их зрелость и активность; PDWc – ширина распределения тромбоцитов по объему) могут дополнять информацию о течении процессов заживления ран и формировании фиброза в тканях. В качестве основных маркеров иммунной активации обычно анализируется полный лейкоцитарный профиль: WBC – общее количество лейкоцитов – белых кровяных телец, отвечающих за иммунную защиту от инфекций и чужеродных агентов; M1% – смесь моноцитов, эозинофилов и базофилов, указывающая на средние лейкоциты; GR% – группа белых кровяных телец (лейкоцитов), включающая нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, которые обеспечивают иммунный ответ и борьбу с инфекциями, составляя 50–80% от общего числа лейкоцитов; LY% – относительное содержание лимфоцитов, выраженное в процентах от общего числа лейкоцитов, а также тромбоцитарные параметры PLT, MPV, PDWc [11].

Для оценки полимерных систем широкое распространение получили модели на лабораторных животных, в частности на крысах, линий Wistar [11] и Sprague-Dawley [12]. Гематологический анализ крови у крыс после введения исследуемых веществ

позволяет оценить как острые, так и отсроченные эффекты, включая развитие воспаления, иммуномодуляцию и возможные признаки системной токсичности. При этом важным является сопоставление полученных данных с таковыми у лабораторных животных контрольных групп и учет физиологических норм показателей крови для данного вида животных.

Таким образом, исследование гематологических параметров крови у крыс при введении природных полимеров и их комбинаций с синтетическими полимерами представляет собой важный инструмент для оценки их биологической безопасности и иммунологической активности, что имеет ключевое значение для дальнейшего внедрения данных материалов в медицинскую практику.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить параметры крови (лейкоцитарный и тромбоцитарный профили) при имплантации инновационных полимерных матриц на модели крыс.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение многослойных полимерных пленок

В ходе исследования были использованы гиалуроновая кислота (ГК, 1,3 МДа, Rensin Chemicals Limited, Китай), дистиллированная вода (ГОСТ Р 58144-2018), 9% уксусная кислота, хитозан, ПЭО 4000, альгинат, пуллулан, КМК и ПВП. В качестве сшивающего агента применялся генипин.

Были подготовлены 3 образца полимерных пленок методом литья из водных растворов полимеров. Полимеры растворяли в дистиллированной воде и 9% растворе уксусной кислоты при перемешивании с нагреванием его до 50 °С. Полученные растворы выдерживали при комнатной температуре для удаления пузырьков воздуха, после чего разливали в чашки Петри. Каждый последующий слой наносили только после полного высыхания предыдущего.

Двухслойная пленка КРС состояла из 1,5% раствора хитозана в 1,0% уксусной кислоте, содержащей 0,0075% генипина, в качестве первого слоя, и 1,0% раствора СМС, дополненного 1,0% ПЭО 4000 и 0,75% PVP, в качестве второго слоя.

Трехслойная пленка РНС состояла из 1,0% водного раствора пуллулана в качестве нижнего слоя, 1,5% раствора хитозана в 1,0% уксусной кислоте, содержащего 0,0075% генипина, в качестве среднего слоя и 1,5% раствора ГК в качестве верхнего слоя.

Трехслойная пленка НСА была приготовлена из 1,5% водного раствора ГК в качестве нижнего слоя, 1,5% раствора хитозана в 1,0% уксусной кислоте, содержащей 0,0075% генипина, в качестве среднего слоя и 1,0% раствора альгината в качестве верхнего слоя. Каждый слой сушили в сушильном шкафу при 40 °С в течение 24 ч перед нанесением следующего слоя.

Для эксперимента использованы пленки 10×5 мм и толщиной 60 мкм. Стерилизацию их проводили методом УФ (30 мин с каждой стороны).

Исследование на моделях лабораторных животных

Для эксперимента было получено потомство в SPF-виварии ИЭМ НЦМУ им. В.А. Алмазова.



Были отобраны 30 наиболее крупных здоровых самцов крыс стока Wistar (196–276 г), доращённых до возраста 3 мес (дополнительные материалы 1).

Животных содержали в виварии барьерного типа ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в стандартных условиях светового режима со свободным доступом к воде и корму.

Исследование проводилось в соответствии с «Политикой работы с лабораторными животными» Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, разработанной на основе Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС о защите животных, используемых в научных целях (EU Directive 2010/63/EU for animal experiments https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm). Протокол эксперимента одобрен комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол-заявка № 2025/Rn/30/Журавский/V2 от 28 октября 2025 г.).

Непосредственно перед имплантацией для увлажнения и придания эластичности пленки орошали стерильным физиологическим раствором в течение 5–7 мин. В асептических условиях под общей анестезией (золетил и ксилазин) выполняли разрез длиной 1 см в области шейно-грудного отдела позвоночника, создавая ложе для пленки между дермой и мышечной фасцией. В сформированный карман помещали образец пленки. На рану накладывали узловые швы шовным материалом Prolene 6/0. Рану обрабатывали порошком антибиотиков: бацитроцином и неомицином (Банеоцин, Sandoz, Австрия). Наружное нанесение антибиотика проводили 1 раз в сутки первые 3 суток после операции.

Выведение животных из исследования проводили по протоколу на 21-е и 45-е сутки эксперимента. Из эксперимента выводили животных по группам с оптимальным количеством особей, количество определялось для каждого срока наблюдения. В условиях глубокой анестезии при лапаротомии получали образец цельной крови из нижней полой вены в вакутейнер с K2-ЭДТА для проведения гематологического анализа крови. Для гистологического анализа использовался фрагмент кожи

Таблица 1
Экспериментальные группы
Table 1
Experimental groups

Группы	Имплантируемый образец		Общее количество животных в группе	Сроки выведения из эксперимента, сут	
	Материал	Обозначение в схеме эксперимента		21-е	45-е
1	Полимерная пленка	НСА	7	3	4
2	Полимерная пленка	PHC	7	3	4
3	Полимерная пленка	KPC	7	3	4
4	Ложнооперированные		6	3	3
5	Интактные		3	1	2

из зоны имплантации с оставшимся материалом с проведением формалиновой фиксации. Эвтаназию проводили путем изъятия жизненно важных органов в условиях глубокой общей анестезии зоветилом и ксилазином.

В исследование включено 30 животных, представленных 5 группами. В контрольной группе было 3 животных. 7 животных включено в группу НСА, 7 животных – в группу КРС, 7 животных – в группу РНС и 6 животных составили группу ложнопериоперированных. Ложнопериоперированными считали животных, которым провели операцию без имплантации полимерной пленки. Значение параметров в 0-е сутки использовалось в качестве исходного уровня (до введения образцов).

Был исследован полный лейкоцитарный профиль: общее количество лейкоцитов (WBC – общее количество лейкоцитов – белых кровяных телец, отвечающих за иммунную защиту от инфекций и чужеродных агентов; MI% – смесь моноцитов, эозинофилов и базофилов, указывающая на «средние» лейкоциты; GR% – группа белых кровяных телец (лейкоцитов), включающая нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, которые обеспечивают иммунный ответ и борьбу с инфекциями, составляя 50–80% от общего числа лейкоцитов; LY% – относительное содержание лимфоцитов, выраженное в процентах от общего числа лейкоцитов; PLT – количество тромбоцитов, отвечающих за свертываемость крови и остановку кровотечений; MPV – показатель среднего объема тромбоцитов, отражающий их зрелость и активность; PDWc – ширина распределения тромбоцитов по объему).

Статистический анализ данных

Все исходные данные были проверены на полноту и наличие выбросов. Полученные данные были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (SD). Для установления нормальности распределения использовался критерий Shapiro – Wilk.

Для оценки различий между экспериментальными группами (контрольная, НСА, КРС, РНС) в каждой временной точке (0, 21 и 45-е сутки) был применен критерий Краскала – Уоллиса, поскольку он не предполагает нормального распределения и является устойчивым при небольших размерах выборки.

Для оценки изменений во времени внутри каждой экспериментальной группы в 3 временных точках (0, 21 и 45-е сутки) был использован критерий Фридмана. Этот непараметрический критерий для данных с повторными измерениями был выбран в связи с ненормальным распределением данных и дизайном исследования с повторными измерениями.

Для корректировки завышенной частоты ошибок I рода, связанной с многократным тестированием, ко всем р-значениям был применен метод корректировки по коэффициенту ложных обнаружений (FDR) (метод Бенджамини – Хохберга) [13]. Данный подход позволяет найти баланс между выявлением истинных эффектов и ограничением доли ложноположительных результатов.

Результаты считались статистически значимыми, если скорректированное по FDR значение p (p_fdr) было меньше 0,05. Все статистические тесты были двусторонними.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки степени выраженности ответной реакции организма был изучен лейкоцитарный профиль, включающий параметры WBC, MI%, GR%, LY%, и тромбоцитарные



показатели PLT, MPV, PDWc. Все результаты представлены в виде среднего значения ($M \pm SD$, n) в табл. 2–8.

В ходе статистического анализа, выполненного в сравнительном аспекте, не было выявлено статистически значимых отклонений лабораторных показателей у животных 5 групп по всем анализируемым параметрам в каждой из временных точек (все значения $p_fdr > 0,05$). Это позволяет полагать, что все образцы не обладают токсическими эффектами и не активируют врожденный иммунный ответ, так как не зарегистрировано повышения содержания лейкоцитов и отдельных популяций клеток врожденного иммунитета (моноциты). В то же время в крови прооперированных животных с имплантированными пленками отсутствовали достоверно значимые изменения со стороны лимфоцитарного и тромбоцитарного роста. Отсутствие повышения количества лимфоцитов свидетельствует об отсутствии активации гуморального и клеточного иммунитета после имплантации, в то время как неизменные показатели уровня тромбоцитов могут быть расценены в качестве лабораторных доказательств хорошей совместимости, отсутствия агрегации тромбоцитов, косвенно свидетельствующих об отсутствии воспалительной реакции.

Таблица 2
Динамика показателей общего количества лейкоцитов в экспериментальных группах, $\times 10^9/\text{л}$
Table 2
Changes in total white blood cell counts in the experimental groups, $\times 10^9/\text{L}$

Группа	0-е сутки	21-е сутки	45-е сутки	p_fdr (критерий Фридмана)
НСА	$9,0 \pm 2,1$ (n=7)	$6,2 \pm 1,2$ (n=3)	$4,9 \pm 1,0$ (n=4)	0,544
РНС	$8,0 \pm 2,4$ (n=7)	$5,3 \pm 1,1$ (n=3)	$3,9 \pm 0,9$ (n=4)	0,361
КРС	$8,3 \pm 3,3$ (n=7)	$5,7 \pm 0,1$ (n=3)	$4,7 \pm 0,3$ (n=4)	0,486
Ложнооперированные	$8,6 \pm 1,1$ (n=6)	$5,9 \pm 1,4$ (n=3)	$5,0 \pm 0,8$ (n=3)	0,361
Контроль	$8,8 \pm 0,2$ (n=3)	$4,7$ (n=1)	$5,1 \pm 0,7$ (n=2)	–

Примечание: межгрупповые сравнения (Краскела – Уоллиса + FDR): во всех случаях $p_fdr > 0,05$ (диапазон 0,485–0,927). Точные значения: для 0-х суток – 0,927; 21-х суток – 0,680; 45-х суток – 0,485.

Таблица 3
Динамика относительного содержания лимфоцитов в экспериментальных группах (% от общего числа лейкоцитов)
Table 3
Changes in the relative proportion of lymphocytes in the experimental groups (as a percentage of total white blood cells)

Группа	0-е сутки	21-е сутки	45-е сутки	p_fdr (критерий Фридмана)
НСА	$76,9 \pm 10,3$ (n=7)	$84,3 \pm 1,3$ (n=3)	$81,8 \pm 2,7$ (n=4)	0,717
РНС	$78,0 \pm 8,1$ (n=7)	$84,7 \pm 1,4$ (n=3)	$76,5 \pm 5,0$ (n=4)	0,189
КРС	$75,8 \pm 2,3$ (n=7)	$80,2 \pm 2,7$ (n=3)	$76,8 \pm 5,8$ (n=4)	0,403
Ложнооперированные	$76,8 \pm 8,4$ (n=6)	$85,3 \pm 3,2$ (n=3)	$81,5 \pm 2,1$ (n=3)	0,189
Контроль	$85,1 \pm 1,3$ (n=3)	$81,1$ (n=1)	$88,5 \pm 0,3$ (n=2)	–

Примечание: межгрупповые сравнения (Краскела – Уоллиса + FDR): во всех случаях $p_fdr > 0,05$ (диапазон 0,475–0,764). Точные значения: для 0-х суток – 0,764; 21-х суток – 0,475; 45-х суток – 0,673.

Таблица 4
Динамика количественных показателей популяции моноцитов, эозинофилов и базофилов в экспериментальных группах (% от общего числа лейкоцитов)
Table 4
Changes in the levels of monocytes, eosinophils and basophils in the experimental groups (as a percentage of total white blood cells)

Группа	0-е сутки	21-е сутки	45-е сутки	p_fdr (критерий Фридмана)
НСА	2,2±0,9 (n=7)	2,1±1,8 (n=3)	1,7±1,0 (n=4)	0,548
РНС	3,2±2,1 (n=7)	1,6±1,1 (n=3)	1,2±0,9 (n=4)	0,189
КРС	2,6±2,2 (n=7)	1,2±0,3 (n=3)	1,3±0,6 (n=4)	0,404
Ложнооперированные	2,4±0,7 (n=6)	1,3±0,3 (n=3)	2,3±1,0 (n=3)	0,189
Контроль	3,3±0,1 (n=3)	3,2 (n=1)	3,6±1,1 (n=2)	–

Примечание: межгрупповые сравнения (Краскала – Уоллиса + FDR): во всех случаях p_fdr>0,05 (диапазон 0,735–0,983). Точные значения: для 0-х суток – 0,958; 21-х суток – 0,983; 45-х суток – 0,735.

Таблица 5
Динамика количественных показателей гранулоцитов в экспериментальных группах (% от общего числа лейкоцитов)
Table 5
Changes in granulocyte counts in the experimental groups (as a percentage of total white blood cells)

Группа	0-е сутки	21-е сутки	45-е сутки	p_fdr (критерий Фридмана)
НСА	20,9±10,8 (n=7)	13,6±2,8 (n=3)	16,6±3,5 (n=4)	0,717
РНС	18,8±8,0 (n=7)	13,7±2,5 (n=3)	22,2±5,8 (n=4)	0,189
КРС	21,6±2,2 (n=7)	18,5±2,5 (n=3)	21,8±6,2 (n=4)	0,717
Ложнооперированные	28,3±5,0 (n=6)	13,4±3,2 (n=3)	16,3±1,6 (n=3)	0,189
Контроль	32,4±0,4 (n=3)	15,7 (n=1)	7,8±0,8 (n=2)	–

Примечание: межгрупповые сравнения (Краскала – Уоллиса + FDR): во всех случаях p_fdr>0,05 (диапазон 0,367–0,673). Точные значения: для 0-х суток – 0,367; 21-х суток – 0,380; 45-х суток – 0,673.

Таблица 6
Динамика количественных показателей тромбоцитов в экспериментальных группах, ×10⁹/л
Table 6
Changes in platelet counts in the experimental groups, ×10⁹/L

Группа	0-е сутки	21-е сутки	45-е сутки	p_fdr (критерий Фридмана)
НСА	687,1±122,0 (n=7)	749,7±37,6 (n=3)	714,8±54,1 (n=4)	0,717
РНС	667,4±122,5 (n=7)	807,7±52,5 (n=3)	721,8±100,4 (n=4)	0,717
КРС	682,0±102,6 (n=7)	748,7±64,4 (n=3)	747,8±55,8 (n=4)	0,189
Ложнооперированные	696,3±140,5 (n=6)	859,0±28,8 (n=3)	701,0±26,0 (n=3)	0,189
Контроль	685,7±16,2 (n=3)	723,0 (n=1)	777,5±157,7 (n=2)	–

Примечание: межгрупповые сравнения (Краскала – Уоллиса + FDR): во всех случаях p_fdr>0,05 (диапазон 0,367–0,983). Точные значения: для 0-х суток – 0,983; 21-х суток – 0,367; 45-х суток – 0,959.



Таблица 7
Динамика показателей MPV (показатель среднего объема тромбоцитов, отражающий их зрелость и активность) в разных экспериментальных группах, фл
Table 7
Changes in MPV (mean platelet volume, a measure of platelet maturity and activity) in the experimental groups, fl

Группа	0-е сутки	21-е сутки	45-е сутки	p_fdr (критерий Фридмана)
НСА	6,3±0,3 (n=7)	5,8±0,1 (n=3)	5,7±0,2 (n=4)	0,189
РНС	6,2±0,4 (n=7)	6,4±0,1 (n=3)	5,9±0,2 (n=4)	0,274
КРС	6,3±0,3 (n=7)	5,5±0,1 (n=3)	6,1±0,2 (n=4)	0,189
Ложнооперированные	6,2±0,3 (n=6)	5,8±0,2 (n=3)	6,3±0,3 (n=3)	0,189
Контроль	6,4±0,1 (n=3)	6,1 (n=1)	6,2±0,0 (n=2)	–

Примечание: межгрупповые сравнения (Краскела – Уоллиса + FDR): во всех случаях p_fdr>0,05 (диапазон 0,367–0,983). Точные значения: для 0-х суток – 0,983; 21-х суток – 0,367; 45-х суток – 0,367.

Таблица 8
Динамика показателей PDWc (ширина распределения тромбоцитов по объему) по экспериментальным группам, %
Table 8
Changes in PDWc (platelet volume distribution width) in the experimental groups, %

Группа	День 0	День 21	День 45	p_fdr (критерий Фридмана)
НСА	34,0±1,0 (n=7)	33,7±0,2 (n=3)	33,0±0,6 (n=4)	0,442
РНС	34,0±1,6 (n=7)	34,3±0,8 (n=3)	33,4±0,7 (n=4)	0,404
КРС	34,1±0,9 (n=7)	31,8±1,4 (n=3)	34,5±0,8 (n=4)	0,189
Ложнооперированные	34,7±1,6 (n=6)	33,3±0,8 (n=3)	34,0±0,6 (n=3)	0,625
Контроль	33,9±0,8 (n=3)	34,6±1,2 (n=1)	34,8±0,3 (n=2)	–

Примечание: межгрупповые сравнения (Краскела – Уоллиса + FDR): во всех случаях p_fdr>0,05 (диапазон 0,367–0,964). Точные значения: для 0-х суток – 0,964; 21-х суток – 0,367; 45-х суток – 0,367.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Выполненное в сравнительном аспекте исследование отдельных параметров крови (лейкоцитарного и тромбоцитарного профилей) при имплантации крысам 5 групп инновационных полимерных матриц не выявило в каждой из временных точек статистически значимых отклонений сопоставляемых показателей лабораторных тестов (все значения p_fdr>0,05).

Таким образом, исследованные образцы можно считать иммунологически инертными, биосовместимыми и перспективными для дальнейшей разработки.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Hudîță A., Gălățeanu B. Polymer Materials for Drug Delivery and Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*. 2023;15(14):3103. doi: 10.3390/polym15143103

2. Saini L., Dubey A., Pal R., et al. Synthetic and Natural Polymers Enhancing Drug Delivery and Their Treatment: A Comprehensive Review. *J. Drug Deliv Ther.* 2024;14(10):153–165. doi: 10.22270/jddt.v14i10.6802

3. Lee J.H., Tachibana T., Wadamori H., et al. Drug-Loaded Biocompatible Chitosan Polymeric Films with Both Stretchability and Controlled Release for Drug Delivery. *ACS Omega*. 2023;8(1):1282–1290. doi: 10.1021/acsomega.2c06719
4. Gorshenin D.S., Zhernov Yu.V., Krivtsov G.G. Application of chitosan and its derivatives in immunotherapy of malignant neoplasms. *Immunologiya*. 2020;41(5):470–478. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-5-470-478
5. Morozkina S., Strekalovskaya U., Vanina A., et al. The Fabrication of Alginate–Carboxymethyl Cellulose-Based Composites and Drug Release Profiles. *Polymers (Basel)*. 2022;14(17):3604. doi: 10.3390/polym14173604. (in Russian)
6. Mohyuddin S.G., Qamar A., Hu Cying, et al. Effect of chitosan on blood profile, inflammatory cytokines by activating TLR4/NF- κ B signaling pathway in intestine of heat stressed mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):20608. doi: 10.1038/s41598-021-98931-8
7. Ge F., Zhu L., Yang L., et al. The Soluble and Particulate Form of Alginates Positively Regulate Immune Response. *Iranian Journal of Immunology*. 2018;15(3):228–238. doi: 10.22034/iji.2018.39392
8. Vedyashkina N., Ignatova L., Brazhnikova Y., et al. Development of Antimicrobial Wound Healing Hydrogels Based on the Microbial Polysaccharide Pullulan. *Polysaccharides*. 2026;7(1). doi: 10.3390/polysaccharides7010007. (in Russian)
9. Kaith A., Garg U., Jain N., et al. Pullulan as a sustained release carrier for ocular drug delivery: a review. *Int J Biol Macromol*. 2025;309(Pt 4):143146. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.143146
10. Birulina J.G., Voronkova O.V., Ivanov V.V., et al. Systemic inflammation markers of diet-induced metabolic syndrome in rat model. *Bulletin of the Russian State Medical University*. 2022;4(4):38–43. doi: 10.24075/brsmu.2022.043. (in Russian)
11. Budnik A., Borukaeva I., Voronova O., et al. The influence of serpentinite on the hematopoietic system of rats in the experiment. *International Scientific Research Journal*. 2023;9(135):1–7. doi: 10.23670/IRJ.2023.135.49. (in Russian)
12. Kravchenko I.N., Khokhlova O.N., Kravchenko N.N., et al. Hematological parameters of pathogen-free CD (Sprague dawley) rats and CD 1 mice are normal. *Biomedicine*. 2008;2:20–30. (in Russian)
13. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1995;57(1):289–300. doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.009>



Генералов В.Г.¹, Генералова Ю.Г.², Морозкина С.Н.^{1,3,4}✉, Ву Т.Х.Н.¹, Шайкенов Р.О.¹,
Кокова М.Т.³, Барокова Е.Б.³, Снетков П.П.^{1,3,4}

¹ Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Исследование высвобождения куркумина из системы доставки на основе гиалуроновой кислоты методами ВЭЖХ и УФ-спектроскопии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Генералов В.Г., Генералова Ю.Г., Ву Т.Х.Н., Кокова М.Т., Барокова Е.Б., Морозкина С.Н. – существенный вклад в постановку и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных; Снетков П.П., Шайкенов Р.О., Морозкина С.Н. – подготовка статьи и ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, одобрение окончательного варианта статьи для опубликования.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания FZZR-2026–0003 и внутреннего гранта № 47. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей использованных в исследовании материалов и медицинского оборудования авторы не получали.

Подана: 07.04.2026

Принята: 16.07.2026

Контакты: Morozkina.Svetlana@gmail.com

Резюме

Введение. В данной работе проведен анализ состава куркуминоидов двух различных производителей (Китай и Германия). Исследовано высвобождение куркумина из полимерной матрицы на основе гиалуроновой кислоты методом ВЭЖХ и методом УФ-спектрофотометрии. Установлено полное высвобождение куркумина при pH=7,4 за 120 минут. Показана идентичность состава обоих образцов, исследуемых двумя независимыми методами – ультрафиолетовой/видимой (УФ) спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Цель. Оценить состав субстанций куркумина двух производителей методами ультрафиолетовой/видимой спектроскопии и ВЭЖХ, а также кинетику высвобождения куркумина из полимерной матрицы на основе гиалуроновой кислоты.

Материалы и методы. Для разделения куркумина, деметоксикуркумина и бисдеметоксикуркумина в исходных образцах использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием в режиме изократического элюирования. Для возможности исследования высвобождения куркумина из полимерной матрицы на основе гиалуроновой кислоты использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для изучения высвобождения куркумина из полимерной матрицы была разработана методика спектрофотометрического определения. Определение проводили при длине волны 428 нм, длине светового пути 1 см и 3 см, используемый аналитический диапазон 1–5 мкг/мл. Количественное определение проводили с использованием градуировочного графика.

Результаты. В работе изучен состав куркуминоидов двух субстанций разных производителей (Китай и Германия), идентичность состава обоих образцов была показана с помощью двух независимых методов – УФ-спектроскопии и ВЭЖХ. На спектрах УФ обеих субстанций наблюдаются максимумы при 264 и 426 нм и минимум при 291 нм. При регистрации спектра раствора куркумина в кислой среде (фосфорная кислота) наблюдается батохромный сдвиг максимума поглощения (с 416 на 425 нм). Высвобождение куркумина из полимерной матрицы на основе гиалуроновой кислоты изучали с помощью ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии. Данные ВЭЖХ показали, что соотношение форм куркумина практически одинаково в обоих образцах и составляет куркумина (С) – 80%, деметоксикуркумина (DMC) – 22%, бисдеметоксикуркумина (BDMC) – 3% у обоих производителей. Полное высвобождение куркумина при pH=7,4 было показано через 120 минут. Показана хорошая воспроизводимость результатов при использовании разных аналитических методов (ВЭЖХ и УФ/ВИД-спектрофотометр) и при разной толщине кювет.

Заключение. Проведен сравнительный анализ порошков-субстанций куркумина двух производителей методами ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии. Показана идентичность состава обоих образцов. Исследовано высвобождение куркумина из полимерной матрицы на основе гиалуроновой кислоты методом ВЭЖХ. Высвобождение куркумина из полимерной матрицы на основе гиалуроновой кислоты устанавливалось методом УФ-спектрофотометрии.

Ключевые слова: куркумин, гиалуроновая кислота, высвобождение, системы доставки, высокоэффективная жидкостная хроматография

Generalov V.¹, Generalova Y.², Morozkina S.^{1, 3, 4}✉, Thi Hong Nhung Vu¹, Shaikenov R.¹, Kokova M.³, Barokova E.³, Snetkov P.^{1, 3, 4}

¹ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

³ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Investigation of Curcumin Release from a Hyaluronic Acid-Based Delivery System by HPLC and UV Spectroscopy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Generalov V., Generalova Yu., Thi Hong Nhung Vu, Kokova M., Barokova E., Morozkina S. – significant contributions to the study concept and design, data analysis and interpretation; Snetkov P., Shaikenov R., Morozkina S. – article preparation and its critical revision in terms of significant intellectual content, final approval of the article version for publication.

Funding. The study was conducted as part of the FZZR-2026–0003 state assignment and the internal grant No. 47. The authors did not receive financial support from the companies manufacturing materials and medical equipment used in the study.

Submitted: 07.04.2026

Accepted: 16.07.2026

Contacts: Morozkina.Svetlana@gmail.com

Abstract

Introduction. In this work, the composition of curcuminoids from two different manufacturers (China and Germany) was investigated, and the identity of the



composition of both samples was shown by two independent methods: ultraviolet/visible spectroscopy and high-performance liquid chromatography (HPLC). The release of curcumin from a polymer matrix based on hyaluronic acid was investigated by HPLC and UV spectrophotometry. The complete release of curcumin at pH=7.4 was shown in 120 minutes.

Purpose. To test the composition of curcumin substances from two manufacturers using ultraviolet/visible spectroscopy and high-performance liquid chromatography (HPLC), as well as to evaluate the kinetics of curcumin release from a polymer matrix based on hyaluronic acid.

Materials and methods. The method of high-performance liquid chromatography with UV detection in the isocratic elution mode was used to separate curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin in the initial samples. The method of high-performance liquid chromatography was used to investigate the release of curcumin from a polymer matrix based on hyaluronic acid. To investigate the release of curcumin from the polymer matrix, a spectrophotometric determination technique was elaborated. The determination was carried out at a wavelength of 428 nm, a light path length of 1 cm and 3 cm, and the analytical range used was 1–5 micrograms/ml. The assay was carried out using a calibration graph.

Results. The composition of curcuminoids from two substances from different manufacturers (China and Germany) was tested. The identity of the composition of both samples was shown using two independent methods: ultraviolet/visible (UV) spectroscopy and high-performance liquid chromatography (HPLC). The UV spectra of both substances have peaks at 264 and 426 nm and a minimum at 291 nm. When recording the spectrum of a curcumin solution in an acidic medium (phosphoric acid), a bathochromic shift of the absorption maximum (from 416 to 425 nm) is observed. The release of curcumin from a polymer matrix based on hyaluronic acid was investigated using HPLC and UV spectrophotometry. HPLC data showed that the ratio of curcumin forms is almost the same in both samples, amounting as follow: curcumin (C) 80%, demethoxycurcumin (DMC) 22%, and bisdemethoxycurcumin (BDMC) 3% in both manufacturers' products. The complete release of curcumin at pH=7.4 was shown after 120 minutes. Good reproducibility of the results was observed when using different analytical methods (HPLC and UV/VIDE spectrophotometer) and with different cell thicknesses.

Conclusion. A comparative analysis of curcumin powders from two manufacturers was conducted using HPLC and UV spectrophotometry. The compositions of both samples were shown to be identical. The release of curcumin from a hyaluronic acid-based polymer matrix was investigated using HPLC. Curcumin release from the hyaluronic acid-based polymer matrix was determined using UV spectrophotometry.

Keywords: curcumin, hyaluronic acid, release, delivery systems, high performance liquid chromatography

■ ВВЕДЕНИЕ

Целенаправленная специфическая доставка противоопухолевых препаратов в матриксе гиалуроновой кислоты

Гиалуроновая кислота (ГК) является одним из основных компонентов внеклеточного матрикса и основным лигандом для интегрального клеточного гликопротеина (CD44) и гиалуронан-опосредованного рецептора подвижности (RHAMM), которые экспрессируются на поверхностях различных опухолевых клеток в высокой степени, включая эпителиальные клетки молочной железы человека, рак толстой кишки, рак легких и острый лейкоз. Таким образом, таргетирование противоопухолевых препаратов на опухолевые клетки и опухолевые метастазы может быть достигнуто при конъюгировании систем доставки на основе ГК через опосредованное рецепторами ГК поглощение этих препаратов [1]. Кроме того, противоопухолевые препараты в сочетании с ГК могут обеспечить преимущества в солюбилизации, стабилизации, локализации и контролируемом высвобождении лекарств [2].

Конъюгаты ГК, содержащие противоопухолевые препараты, включают бутират натрия, цисплатин, доксорубин, паклитаксел и митомин С. В зависимости от степени замещения ГК лекарственными средствами они проявляют повышенную таргетную способность по отношению к опухоли и более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с препаратами в чистом виде. Были также разработаны и созданы липосомы, которые нацелены на опухолевую клетку, экспрессирующую CD44 [3].

Также получены амфифильные производные ГК, способные к самосборке с образованием наночастиц в качестве носителей лекарственных веществ [4]. Они состоят из гидрофобно модифицированных производных ГК с 5-β-холановой кислотой, гидрофобным ядром наночастиц для инкапсуляции различных противоопухолевых препаратов. Также сообщалось о полимерах на основе амфифильных полипептидных блок-полисахаридных сополимеров, нагруженных доксорубином [5].

Целенаправленная доставка куркумина в клетки рака молочной железы с помощью гиалуроновой кислоты, модифицированной мезопористыми наночастицами кремнезема

Куркумин – это природный антиоксидант, обладающий многими полезными биологическими свойствами. Однако плохая биодоступность и низкая растворимость в воде делают его непригодным в качестве лекарственного препарата. Целенаправленная доставка куркумина в раковые клетки достигается путем конъюгации ГК на поверхности мезопористых наночастиц кремнезема. ГК проявляет направленное действие через связывание с рецепторами CD44 в раковых клетках.

В последние десятилетия развитие нанотехнологий в области наномедицины облегчило поиск передовых практик систем доставки лекарственных средств (ДЛС) [6]. Эти системы на основе наноматериалов дополнительно повышают эффективность терапии (например, улучшая биодоступность некоторых природных антиоксидантных молекул) [7].

Для эффективного лечения рака необходима целенаправленная доставка, поскольку большинство используемых в настоящее время противоопухолевых препаратов распределяются по всему организму и могут оказывать вредное воздействие на здоровые клетки [8]. Чтобы свести к минимуму побочные эффекты, ученые



стремятся специально увеличить концентрацию противоопухолевого препарата в целевых участках. Наночастицы имеют характерную тенденцию накапливаться в опухолевых участках, обычно описываемую как эффект обогащенной проницаемости и удержания (ОПУ). Диаметр мезопористых наночастиц кремнезема (МНК) составляет примерно ≤ 100 нм, и такие частицы обладают потенциалом для лечения онкологических заболеваний. Таргетная способность МНК, облегчаемая обильными силанольными группами (Si-OH), в основном важна для терапии онкологических заболеваний [9]. Высокое направленное действие, наряду с эффектом ОПУ, дополнительно усиливает клеточное поступление МНК в раковые клетки, что приводит к высокой эффективности противоопухолевой терапии. ГК взаимодействует с многочисленными рецепторами клеточной поверхности, включая RHAMM (рецептор для опосредованной гиалуронатом подвижности, «связывающий» CD168 с заживлением ран и раком), Toll-подобные рецепторы-2 и -4 (распознающие олигомеры гиалуронана в дендритных клетках во время воспалительных событий) и HARE (рецептор ГК для эндоцитоза) [10]. Известно, что многие типы раковых клеток чрезмерно экспрессируют CD44-подобные рецепторы ГК, чем объясняется механизм увеличения накопления лекарств именно в раковых клетках с избыточной экспрессией CD44 [11]. Кроме того, модификация ГК также облегчает проникновение клеток через рецепторный путь эндоцитоза ГК [12]. Таким образом, эта новая стратегия может быть чрезвычайно полезна для стратегий направленного лечения рака. ГК-модифицированный МНК (ГК-МНК) может увеличить биодоступность куркумина и повысить эффективность таргетирования самого МНК.

Методики определения высвобождения лекарственных препаратов из полимерных систем гиалуроновой кислоты

ГК в наибольшей концентрации встречается в стекловидном теле глаза и внутрисуставной жидкости. ГК – это натуральная смазка, которую можно вводить в колено пациентам с остеоартрозом коленного сустава. Как упоминалось, ГК также обладает отличными гелеобразующими свойствами благодаря своей способности очень быстро связывать воду. Таким образом, это одна из наиболее привлекательных матриц контролируемого высвобождения лекарств, и поэтому она часто используется в различных биомедицинских приложениях. Благодаря своей реакционной способности ГК может быть сшита или конъюгирована с различными биологически активными макромолекулами и может эффективно инкапсулировать несколько различных типов лекарств. Более того, физиологическое значение взаимодействий между ГК и ее основным мембранным рецептором CD44 (гликопротеином клеточной поверхности, который модулирует межклеточные взаимодействия, клеточную адгезию и миграцию) в патологических процессах, например при раке, хорошо известно, и это привело к обширному количеству исследований по доставке противоонкологических препаратов и направленному действию на опухоли. ГК действует как терапевтическая, но также и как перестраиваемая матрица для высвобождения лекарств. Контролируемое высвобождение куркумина из ГК имеет много преимуществ, таких как поддержание оптимальной концентрации препарата, усиление терапевтических эффектов, повышение эффективности лечения меньшим количеством препарата, очень низкая или незначительная токсичность и длительная скорость высвобождения *in vivo* [13].

Контролируемое высвобождение белков из гиалуроновой кислоты

Сложно поддерживать стабильность белков и инкапсулировать их в соответствующие матрицы без потери стабильности. Белки по своей природе менее стабильны, чем многие другие органические низкомолекулярные фармацевтически активные вещества. Поэтому очень востребованы матрицы, способные поддерживать белки активными и структурно стабильными до тех пор, пока они не будут доставлены в соответствующий участок действия *in vivo* с максимальной эффективностью [14].

Чистая или модифицированная ГК может эффективно инкапсулировать белки и обеспечивать их контролируемое высвобождение для различных потенциальных методов лечения [15]. Например, гидрофильные частицы ГК могут инкапсулировать факторы роста, регулируя их высвобождение и потенцируя их биологические функции. Xu et al. [16] разработали декорированные гепарином гидрогелевые частицы на основе ГК с использованием метода обратной эмульсионной полимеризации кросс-линкером – дивинилсульфоном. Их микроскопические частицы имели сферическую форму и содержали наноразмерные поры, пригодные для инкапсуляции фактора роста. Ковалентно присоединенные декорированные гепарином гидрогелевые частицы сохраняли свою способность специфически связывать костный морфогенетический белок-2 (КМБ-2), а кинетика высвобождения КМБ-2 регулировалась изменением состава частиц.

«Жесткие» гидрогели высвобождают белки медленнее, чем более «мягкие». В фосфатном буферном растворе α -амилаза (отрицательно заряженная) проявляла характеристики замедленного высвобождения. И, наоборот, высвобождение лизоцима (положительно заряженного) прекращалось через 4 часа из-за электростатических взаимодействий с ГК. В присутствии гиалуронидазы лизоцимы в подкожной среде высвобождались непрерывно и полностью из гидрогелей, поскольку гелевая сеть быстро деградировала. Активность высвобожденных белков сохранялась, и эти гидрогели идеально подходили для доставки терапевтических белков.

Контролируемое высвобождение антисептиков и антибиотиков из матрицы гиалуроновой кислоты

Устойчивое высвобождение антибиотиков и антисептиков имеет первостепенное значение. Причина в том, что для сохранения антимикробной активности необходимо частое введение одобренных антибиотиков и антисептиков с коротким периодом полураспада. В противном случае во время лечения может быть превышена минимальная ингибирующая концентрация (МИК), что может вызвать устойчивость к антибиотикам. Поддержание устойчивого высвобождения и уровней антибиотиков или антисептиков по сравнению с уровнями МИК в течение длительного периода будет максимизировать терапевтический эффект антибиотиков при минимизации устойчивости к антибиотикам. В этом смысле использование ГК и ее производных в качестве матриц для пролонгированного высвобождения антисептиков и антибиотиков является относительно новым, по сравнению с другими биополимерами, такими как хитозан, полиуретаны, производные полимолочной кислоты и полиакрилаты. Гидрогели на основе ГК являются отличными кандидатами для устойчивой доставки антибиотиков даже к очень чувствительным биологическим поверхностям, таким как ткани глаза [17].



Romano et al. [18] исследовали свойства ГК и ее композитов как местных анти-микробных и антиадгезивных барьеров против образования биопленок на биомедицинских имплантах и хирургических вставках. Они показали, что антиадгезивные свойства пленок или покрытий ГК действительно идеальны для образования бактериальной биопленки, которая по своей сути обеспечивает антибактериальный барьер. Hsiao [19] с коллегами разработали гидрогель на основе ГК с замедленным высвобождением, предназначенный для лечения тендинопатии. Авторами разработан окисленный гидрогель дигидразида ГК / адипиновой кислоты, инкапсулирующий лекарственное средство, а также изучено влияние ГК на смягчение изменений тендинопатии как *in vitro* (механически индуцированная модель тендинопатии), так и *in vivo* (коллагеназно-индуцированная модель тендинопатии). В качестве препарата разработчики использовали смесь эпигаллокатехина галлата и пигаллокатехина галлата. Показано, что гидрогель с внедренными антиоксидантами облегчает процесс заживления и смягчает окислительные стрессы во время лечения тендинопатии. Точно так же фиксация переломов костей после травмы связана с высокой частотой инфицирования. Загруженные антибиотиками биоматериалы могут воздействовать на локальные зоны с высокой концентрацией без системных побочных эффектов. Для решения этой проблемы Ter Boo et al. [20] сообщили о создании термочувствительных гидрогелей на основе ГК со свойствами контроля температуры гелеобразования. Гидрогели загружали гентамицином и наносили на модель перелома *in vivo* в присутствии оборудования для фиксации перелома. У всех кроликов не наблюдали бактериальной инфекции.

Так, гиалуроновая кислота поли(N-изопропилакриламид) была получена прямой реакцией амидирования между тетрабутиламмониевой солью ГК и амин-концевым поли(N-изопропилакриламидом). Изучали степень прививки и гелеобразующие свойства геля и в том числе концентрацию гентамицина. Авторы также исследовали высвобождение гентамицина *in vitro*. Эффективность геля в профилактике инфекции была подтверждена на модели остеосинтеза у кроликов, зараженных золотистым стафилококком.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состав субстанций куркумина двух производителей методами ультрафиолетовой/видимой спектроскопии и ВЭЖХ, а также кинетику высвобождения куркумина из полимерной матрицы на основе гиалуроновой кислоты.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования в работе были:

- Субстанции-порошки куркумина двух производителей: китайского и немецкого (Hangzhou Muhua Bio-Tech Co., Ltd и abcr GmbH). Указанные образцы проявили разную фармакологическую активность на клетках HeLa, в связи с чем важно было определить их химическую идентичность.
- Полимерный раствор ГК с куркумином получали путем растворения 195 мг ГК (1,29 МДа) и 50 мг куркумина в 10 мл равнообъемной смеси, содержащей дистиллированную воду и диметилсульфоксид (ДМСО). Раствор представляет собой гелеобразную массу, темно-оранжевого цвета.

Реактивы: вода дистиллированная; диметилсульфоксид для хроматографии (Sigma-Aldrich, Germany); кислота ортофосфорная, хч (ООО «Нева-Лаб», г. Санкт-Петербург); гидрофосфат калия, хч (ООО «Нева-Лаб», г. Санкт-Петербург); ацетонитрил для хроматографии (Sigma-Aldrich, Germany); этиловый спирт 95%, хч (ООО «Нева-Лаб», г. Санкт-Петербург).

Используемое оборудование:

- аналитические весы САРТОГОСМ СЕ224-С (ООО «Сартогосм»), Россия;
- УФ-спектрофотометр СФ-56 (ОКБ «СПЕКТР»), Россия;
- УФ-спектрофотометр Shimadzu UV-mini-1240 (Shimadzu Europa GmbH), Япония;
- комбинированный стеклянный pH-электрод ЭСК-10601/7 в составе милливольтметра «МАРК 901» (ООО «ВЗОР»), Россия;
- хроматограф жидкостной Shimadzu LC-10, оснащенный УФ-детектором, петлей-дозатором на 20 мкл (Shimadzu Europa GmbH), Япония;
- хроматографическая обращенно-фазовая колонка Luna C18 (5 мкм, 4,6×250 мм);
- устройство для определения температуры плавления SMP30, Германия.

Приготовление растворов:

- 0,1%-ный раствор фосфорной кислоты.
 - Фосфатный буфер, pH=7,4.
 - Градуировочные растворы при проведении ВЭЖХ-анализа.
- Навеску куркумина массой 10,2 мг растворяли в 10 мл этилового спирта и получали стоковый раствор. Для построения градуировочного графика готовили 4 градуировочных раствора в диапазоне концентраций от 1 до 15 мг/л.
1. 75 мкл стокового раствора доводили до 5 мл водно-спиртовым раствором $C_2H_5OH \cdot H_2O$ (C=15,3 мг/л) – градуировочный раствор 1.
 2. 50 мкл стокового раствора доводили до 5 мл водно-спиртовым раствором $C_2H_5OH \cdot H_2O$ (C=10,2 мг/л) – градуировочный раствор 2.
 3. 2 мл градуировочного раствора 2 смешивали с 2 мл водно-спиртового растворителя $C_2H_5OH \cdot H_2O$ (C=5,10 мг/л) – градуировочный раствор 3.
 4. 1 мл градуировочного раствора 2 смешивали с 9 мл водно-спиртового растворителя $C_2H_5OH \cdot H_2O$ (C=1,02 мг/л) – градуировочный раствор 4.
- Исследуемый раствор геля.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение состава субстанций куркумина

Для изучения идентичности состава субстанций куркумина двух производителей использовали методы ультрафиолетовой и видимой спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Необходимо было выяснить, есть ли различия в химическом составе двух субстанций. В источниках литературы приведена информация о различиях биологической активности при изменении соотношений куркумина, деметоксикуркумина и бисдеметоксикуркумина. Для разделения указанных форм куркумина использовали метод ВЭЖХ с УФ-детектированием в режиме изократического элюирования.

Для проведения спектрального исследования готовили спиртовые растворы куркумина с концентрацией 3,0 мг/л и регистрировали УФ-спектры поглощения в диапазоне длин волн 200–600 нм. Спектры поглощения двух образцов субстанции показали идентичное положение экстремумов сигнала (рис. 1).



На спектрах обеих субстанций наблюдаются максимумы при 264 и 426 нм и минимум при 291 нм. При регистрации спектра раствора куркумина в кислой среде (фосфорная кислота) наблюдается батохромный сдвиг максимума поглощения (с 416 на 425 нм). Использование воды в качестве растворителя приводит к гипохромному сдвигу спектра (рис. 2) (значительное уменьшение интенсивности сигнала при выбранной длине волны). Таким образом, на основании спектрофотометрического исследования разница между двумя образцами не была выявлена.

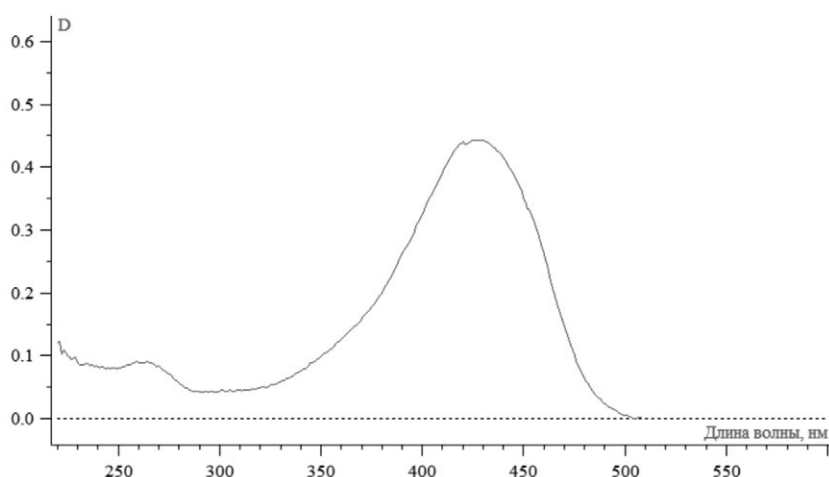


Рис. 1. УФ-спектр образцов субстанции куркумина (растворитель – этанол, концентрация 3 мг/л)
Fig. 1. UV spectrum of samples of curcumin substance (solvent: ethanol, concentration 3 mg/l)

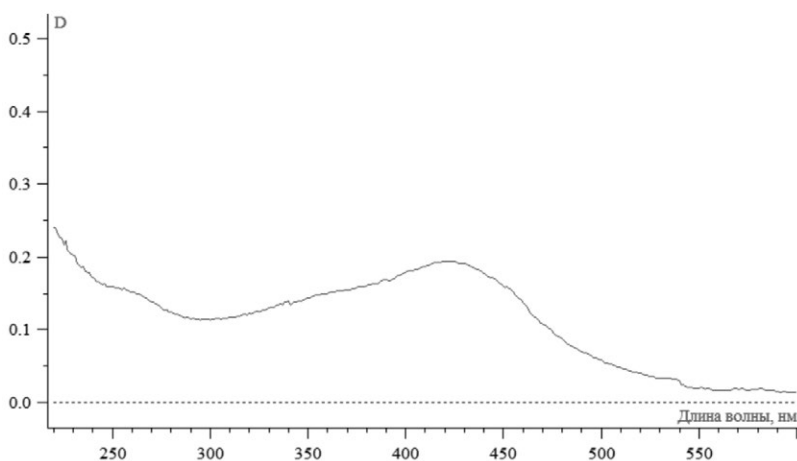


Рис. 2. УФ-спектр образцов субстанции куркумина (растворитель – вода, концентрация 3 мг/л)
Fig. 2. UV spectrum of samples of curcumin substance (solvent: water, concentration 3 mg/l)

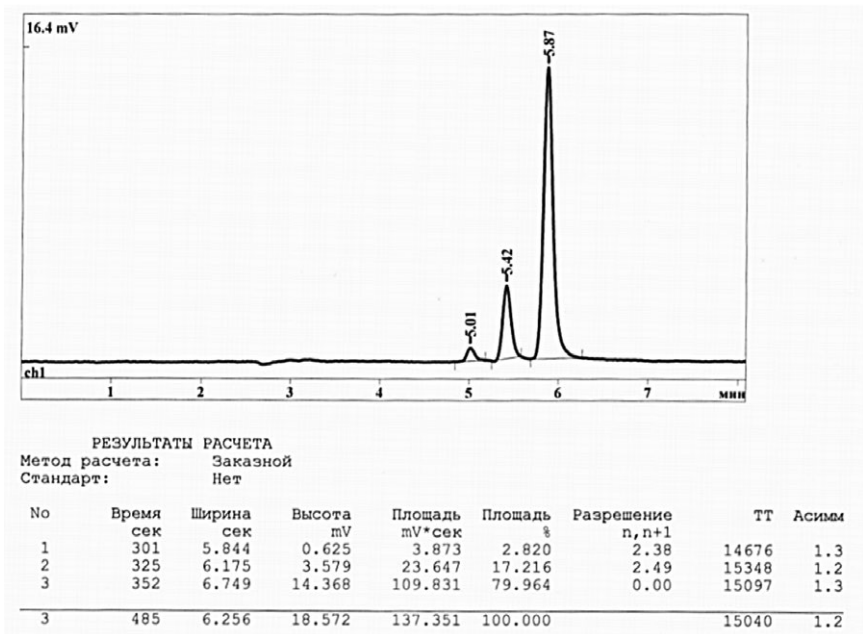


Рис. 3. Хроматограмма ВЭЖХ куркумина китайского производителя
Fig. 3. HPLC chromatogram of curcumin from the Chinese manufacturer

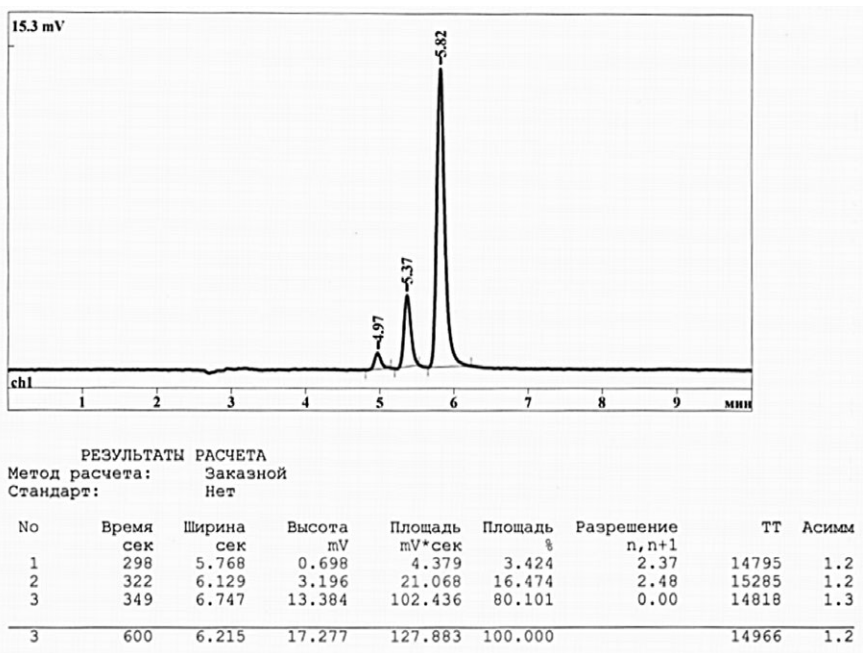


Рис. 4. Хроматограмма ВЭЖХ куркумина немецкого производителя
Fig. 4. HPLC chromatogram of curcumin from the German manufacturer



На спектрах обеих субстанций наблюдаются максимумы при 256 и 424 нм и минимум при 300 нм.

Пики куркумина в УФ-спектре находятся в соответствии с данными, приведенными Waranyoupalin R. et al. [21].

Для сравнения хроматографических профилей образцов было проведено определение методом ВЭЖХ при аналитической длине волны 425 нм. Количественное определение куркуминоидов в образцах проводили методом внутренней нормализации. Условия анализа, приведенные Peram M.R. et al. [22], были оптимизированы для уменьшения времени анализа с сохранением эффективности и селективности разделения, а именно для разделения использовали подвижную фазу состава 40% раствора фосфорной кислоты и 60% ацетонитрила.

На рис. 3 и 4 приведены типичные хроматограммы субстанций куркумина различных производителей, концентрация 1,0 мг/л.

Данные ВЭЖХ показали, что соотношение форм куркумина практически одинаково в обоих образцах и составляет: куркумина (С) – 80%, деметоксикуркумина (DMC) – 22%, бисдеметоксикуркумина (BDMC) – 3% у обоих производителей.

Измерение температуры плавления порошков-субстанций разных производителей также показало близкие, но не равные значения: немецкая субстанция – $172,3 \pm 0,4$ °C, китайская субстанция – $170,6 \pm 0,6$ °C.

Таким образом, совокупность полученных результатов для проанализированных образцов показала, что спектры поглощения идентичны, изменение растворителей вносит одинаковый вклад в спектральные характеристики, схожий профиль содержания трех куркуминоидов при ВЭЖХ-анализе, близкие температуры плавления. Из этого следует, что по проверенным показателям данные субстанции куркумина не имеют химической разнородности, и причины различия в фармакологическом исследовании не связаны с химической природой.

Разработка методики анализа для изучения высвобождения куркумина из полимерной матрицы ГК

ВЭЖХ-анализ. Для возможности исследования высвобождения куркумина из полимерной матрицы на основе ГК использовали метод ВЭЖХ. Так как куркумин хорошо растворим в спирте, то предварительные исследования поведения комплекса при высвобождении проводили в спиртовой и водно-спиртовой (50/50) средах.

Для количественной оценки анализа был построен градуировочный график – зависимость суммы площадей пиков трех куркуминоидов от концентрации, на основании данных которой было рассчитано уравнение линейной регрессии с помощью электронных таблиц.

Для построения градуировочного графика в качестве стандартного образца использовали субстанцию куркумина (производство Германия), из нее готовили исходный (стоковый) спиртовой раствор с концентрацией 1,0 мг/л. Для построения градуировочного графика готовили 4 градуировочных раствора в диапазоне концентраций от 1,0 до 15,0 мг/л. Каждый из растворов анализировали по 2 раза, суммировали площади трех пиков, по средним результатам (табл. 1) строили график линейной зависимости (рис. 5) и рассчитывали уравнение линейной регрессии.

Таблица 1
Данные для построения линейной зависимости методом ВЭЖХ
Table 1
Data for constructing a linear relationship by HPLC

C, мг/л	S ₁	S ₂	ΣS ₁	ΣS ₂	ΣS
1,02	3112	2965	102788	9653	101220,5
	19025	18086			
	80651	78602			
5,1	18444	18146	561067	557602	559334,5
	100331	98151			
	442292	441305			
10,2	33820	34803	1172331	1179582	1175956,5
	220551	220460			
	917960	924319			
15,3	69254	74152	1953093	1972128	1962610,5
	417252	422815			
	1466587	1475161			

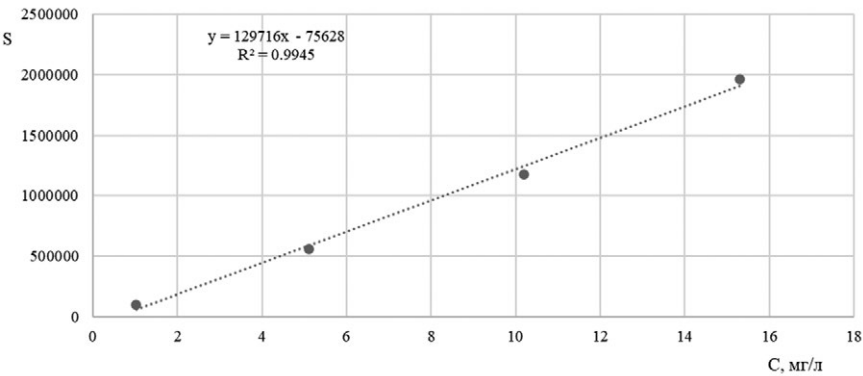


Рис. 5. Градуировочный график зависимости суммы площадей пика куркуминоидов от концентрации
Fig. 5. Calibration graph of the dependence of the sum of the peak areas of curcuminoids from the concentration

Полученные результаты показывают, что в диапазоне 1,0–15,0 мг/л сохраняется линейная зависимость аналитического сигнала от концентрации куркумина, зависимость аппроксимируется уравнением $S = 129716 C - 75628$ с высоким значением коэффициента корреляции ($r = 0,9972$).

Для определения доли куркумина, перешедшего в раствор, брали навеску образца геля 10 мг, добавляли 5 мл растворителя (этанола), 5 минут обрабатывали на УЗ-ванне, анализировали в двух повторностях. Суммировали полученные площади пиков трех куркуминоидов, рассчитывали концентрацию по градуировочному графику и процент высвобождения куркумина с учетом массы навески и объема растворителя по отношению к теоретическому содержанию куркумина в объекте анализа.



Теоретическое содержание куркумина рассчитывали исходя из состава геля с учетом плотности ДМСО, которое составило 0,465%. Определение проводили, используя три навески, типичная хроматограмма исследуемого раствора представлена на рис. 6.

По данным ВЭЖХ (рис. 6) содержание куркуминоидов – куркумина (С), деметоксикуркумина (DMC), бисдеметоксикуркумина (BDMC) – составило 74, 21 и 5% соответственно.

На хроматограмме раствора исследуемого геля так же, как и на стандартном образце, наблюдаются три пика с идентичными временами удерживания, что свидетельствует о высвобождении всех трех анализируемых форм и об отсутствии влияния матрицы на возможность определения куркумина в растворе. Результаты высвобождения были в диапазоне 95–102% при выполнении эксперимента на уровне 10 мг/л.

Полученные результаты показывают полноту высвобождения куркумина из полимерной матрицы ГК в спиртовой раствор. Для исследования динамики высвобождения в буферных растворах изучена возможность спектрофотометрического анализа, так как он является более удобным для проведения рутинных измерений, быстрым и стабильным ввиду отсутствия влияния «старения» колонки.

Спектрофотометрический анализ. Для изучения высвобождения куркумина из полимерной матрицы была разработана спектрофотометрическая методика. Определение проводили при длине волны 428 нм, длине светового пути 1 см, используемый аналитический диапазон 1–5 мкг/мл. Количественное определение проводили с использованием градуировочного графика (рис. 7), данные для построения которого приведены в табл. 2.

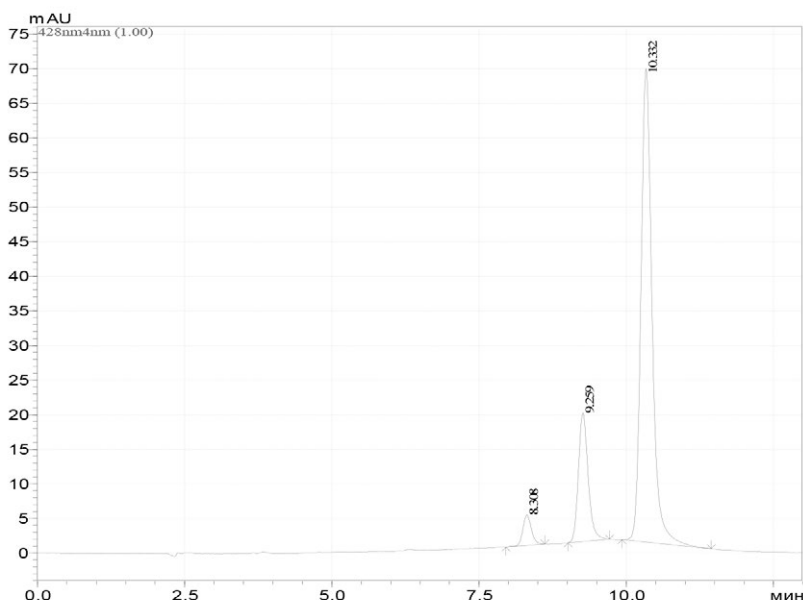


Рис. 6. Хроматограмма ВЭЖХ раствора геля в этаноле
Fig. 6. HPLC chromatogram of gel solution in EtOH

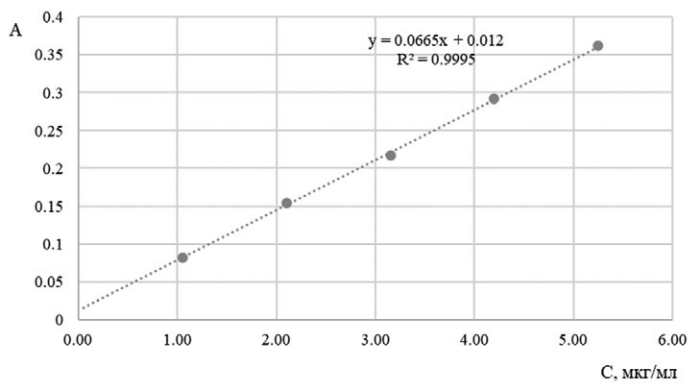


Рис. 7. Градуировочный график зависимости оптической плотности куркумина от концентрации
Fig. 7. Calibration graph of the dependence of the optical density of curcumin from the concentration

Таблица 2
Данные для построения линейной зависимости методом спектрофотометрии
Table 2
Data for the construction of linear relationship by spectrophotometry

C, мкг/мл	A – оптическая плотность	Массовый коэффициент поглощения, лхг ⁻¹ хсм ⁻¹
1,05	0,082	78,10
2,10	0,154	73,33
3,15	0,217	68,89
4,20	0,292	69,52
5,25	0,362	68,95

На графике наблюдается линейная зависимость оптической плотности куркумина от концентрации с высоким значением коэффициента корреляции 0,9997, но величины оптической плотности ниже оптимальных, в связи с чем испытания также были проведены при длине светового пути 3 см. Увеличение концентрации в ходе эксперимента было невозможно в связи ограниченной растворимостью куркумина в воде (3,12 мг/л при 25 °C [18]).

Изучение высвобождения куркумина
В приведенных условиях изучали высвобождение куркумина из матрицы ГК. В качестве среды растворения использовали фосфатный буфер с pH 7,4, навеска анализируемого геля составляла 15 мг, объем буферного раствора – 20,0 мл, полученный раствор обрабатывали на УЗ-бане в течение 5 минут. Определение проводили в двух повторностях, оптическую плотность полученных растворов измеряли в момент приготовления, через 30, 60, 90, 120 минут. Для каждой указанной точки рассчитывали массовую долю (W) куркумина в геле (1) и долю выхода (X) куркумина (2). За «истинное» содержание куркумина в испытуемом геле принимали массовую долю, которую получили при высвобождении в этанол, она составила 0,231%.



$$W = \frac{C \times V_6}{m_n \times 1000} \times 100 \quad (1)$$

$$X = \frac{W}{W_{\text{«истина»}}} \times 100 \quad (2)$$

где С – концентрация куркумина, рассчитанная по калибровочной прямой, мкг/мл;
V₆ – объем буферного раствора, мл;
m_n – масса навески геля, мг.
Полученные результаты высвобождения представлены в табл. 3 и на рис. 8.

Таблица 3
Результаты высвобождения куркумина из матрицы гиалуроновой кислоты
Table 3
Results of the release of curcumin from the hyaluronic acid matrix

m _n , мг	V ₆ , мл	Время, мин.	A – оптическая плотность	C, мкг/мл	W, %	Выход, %
Определение 1, l=1 см						
16,2	20,0	0	0,137	1,88	0,232	100,6
		30	0,127	1,73	0,214	92,5
		60	0,115	1,55	0,191	82,9
		90	0,105	1,40	0,173	74,8
		120	0,090	1,17	0,145	62,8
Определение 2, l=3 см						
16,2	20,0	0	0,367	1,87	0,231	100,0
		30	0,348	1,77	0,219	94,9
		60	0,301	1,53	0,189	82,1
		90	0,265	1,35	0,167	72,2
		120	0,225	1,15	0,142	61,3

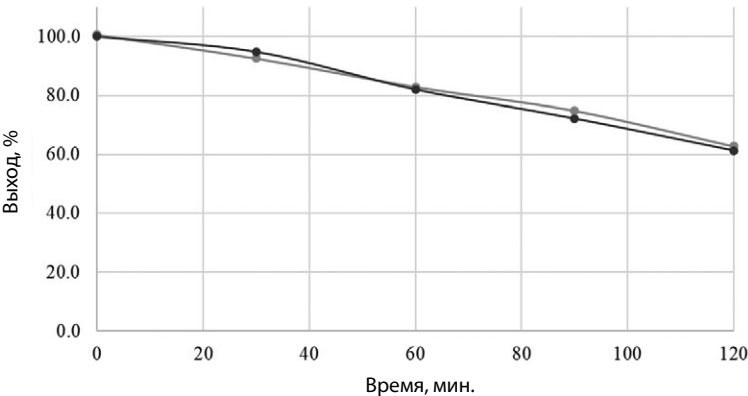


Рис. 8. Диаграмма высвобождения куркумина из матрицы гиалуроновой кислоты (определение 1 – серая линия, определение 2 – черная линия)
Fig. 8. Diagram of the release of curcumin from the hyaluronic acid matrix (definition 1 – grey line, definition 2 – black line)

Таблица 4
Результаты высвобождения куркумина из матрицы гиалуроновой кислоты в среде 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты
Table 4
Results of the release of curcumin from the hyaluronic acid matrix in a 0.1 M hydrochloric acid medium

m_n , мг	V_{gr} , мл	A	C, мкг/мл	W, %	Выход, %
$l=1\text{ см}, \lambda=427\text{ нм}$					
16,3	20,0	0,125	1,89	0,232	100,3

- Результаты определения показывают:
- практически полное высвобождение куркумина из матрицы (более 99%);
 - воспроизводимость результатов при использовании разных приборов и разной толщины кювет;
 - уменьшение оптической плотности анализируемых растворов во времени, что свидетельствует о нестабильности растворов, при этом внешних изменений растворов не наблюдалось.

Для расширения сферы возможного применения геля исследование высвобождения также было проведено в среде 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты при неизменных других условиях анализа (толщина кюветы 1 см). Высвобождение куркумина составило 100,3%. Значение указанной величины более 100% связано с погрешностью определения низких оптических плотностей, что нивелируется использованием кюветы толщиной 3 см, что подтверждают результаты, представленные в табл. 4.

Данные об изучении высвобождения куркумина из полимерных матриц методом УФ достаточно ограничены. Так, разработана методика определения куркумина методом УФ из липидных наночастиц, но в качестве растворителя использовали метанол, в фосфатном буфере с pH 6,4 и 1,5% полисорбатом 80 [23]; по этой причине сравнение полученных результатов крайне затруднено и подчеркивает важность разработанной методики в данной работе для исследования высвобождения куркумина методом УФ из полимерной матрицы на основе ГК.

■ **ВЫВОДЫ**

1. Проведен сравнительный анализ порошков – субстанций куркумина двух производителей методами ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии. Показана идентичность состава обоих образцов.
2. Исследовано высвобождение куркумина из полимерной матрицы на основе ГК методами ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии. Показано полное высвобождение куркумина при pH=7,4 за 120 минут.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Akima K., Ito H., Iwata Y., et al. Evaluation of antitumor activities of hyaluronate binding antitumor drugs: synthesis, characterization and antitumor activity. *J Drug Target.* 1996;4:1–8. doi: 10.3109/10611869609046255

2. Maeda H., Seymour L., Miyamoto Y. Conjugates of anticancer agents and polymers: advantages of macromolecular therapeutics *in vivo*. *Bioconjug. Chem.* 1992;3:351–362. doi: 10.1021/bc00017a001

3. Eliaz R., Szoka Jr F. Liposome-encapsulated doxorubicin targeted to CD44: a strategy to kill CD44-overexpressing tumor cells. *Cancer Res.* 2001;61:2592.



4. Choi K.Y., Chung H., Min K.H., et al. Self-assembled hyaluronic acid nanoparticles for active tumor targeting. *Biomaterials*. 2010;31:106–114. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.030
5. Choi K.Y., Chung H., Min K.H., et al. The intracellular drug delivery and anti-tumor activity of doxorubicin loaded poly(γ -benzyl L-glutamate)-b-hyaluronan polymersomes. *Biomaterials*. 2010;31:2882–2892. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.12.043
6. Patra J.K., Das G., Fraceto L.F., et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J. Nanobiotechnol.* 2018;16:71. doi: 10.1186/s12951-018-0392-8
7. Gera M., Sharma N., Ghosh M., et al. Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application. *Oncotarget*. 2017;8:66680–66698. doi: 10.18632/oncotarget.19164
8. Senapati S., Mahanta A.K., Kumar S., Maiti P. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2018;3:7. doi: 10.1038/s41392-017-0004-3
9. Yang C.-W., Chen K.-H., Cheng S. Effect of pore-directing agents and silanol groups in mesoporous silica nanoparticles as Nafion fillers on the performance of DMFCs. *RSC Adv.* 2016;6:111666–111680. doi: 10.1039/C6RA24210C
10. Misra S., Hascall V.C., Markwald R.R., Ghatak S. Interactions between Hyaluronan and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer. *Front. Immunol.* 2015;6:201. doi: 10.3389/fimmu.2015.00201
11. Serafino A., Zonfrillo M., Andreola F., et al. CD44-targeting for antitumor drug delivery: a new SN-38-hyaluronan bioconjugate for locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2011;11:572–585. doi: 10.2174/156800911795655976
12. Cai S., Alhowyan A.A.B., Yang Q., et al. Cellular uptake and internalization of hyaluronan-based doxorubicin and cisplatin conjugates. *J. Drug. Target.* 2014;22:648–657. doi: 10.3109/1061186X.2014.921924
13. Thi Hong Nhung Vu, Snetkov P.P., Shaiknov R.O., et al. Functionalization Strategies and Structure Properties of Hyaluronic Acid for Biomedical Applications – A Review. *Biomater. Transl.*, 2026, in print.
14. Vaishya R., Khurana V., Patel S., Mitra A.K. Long-term delivery of protein therapeutics. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2015;12:415–440. doi: 10.1517/17425247.2015.961420
15. Oh E.J., Park K., Kim K.S., et al. Target specific and long-acting delivery of protein, peptide, and nucleotide therapeutics using hyaluronic acid derivatives. *J. Control. Release*. 2010;141:2–12. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.09.010
16. Xu X., Jha A.K., Duncan R.L., Jia X. Heparin-decorated, hyaluronic acid-based hydrogel particles for the controlled release of bone morphogenetic protein 2. *Acta Biomater.* 2011;7:3050–3059. doi: 10.1016/j.actbio.2011.04.018
17. Uhart M., Pirot F., Boillon A., et al. Assessment of sodium hyaluronate gel as vehicle for intracameral delivery of cefuroxime in endophthalmitis prophylaxis. *Int. J. Pharm.* 2010;398:14–20. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.07.009
18. Romano C.L., De Vecchi E., Bortolin M., et al. Hyaluronic acid and its composites as a local antimicrobial/antiadhesive barrier. *J. Bone Jt. Infect.* 2017;2(1):63–72. doi: 10.7150/jbji.17705
19. Hsiao M.Y., Lin A.C., Liao W.H., et al. Drug-loaded hyaluronic acid hydrogel as a sustained-release regimen with dual effects in early intervention of tendinopathy. *Sci. Rep.* 2019;9(1):4784. doi: 10.1038/s41598-019-41410-y
20. Ter Boo G.J.A., Arens D., Metsemakers W.J., et al. Injectable gentamicin-loaded thermo-responsive hyaluronic acid derivative prevents infection in a rabbit model. *Acta Biomater.* 2016;43:185–194. doi: 10.1016/j.actbio.2016.07.029
21. Waranyoupalin R., Wongnawa S., Wongnawa M. et al. Studies on complex formation between curcumin and Hg(II) ion by spectrophotometric method: A new approach to overcome peak overlap. *Cent. Eur. J. Chem.* 2009;7:388–394. doi: 10.2478/s11532-009-0037-8
22. Peram M.R., Jalalpure S.S., Palkar M.B., Diwan P.V. Stability studies of pure and mixture form of curcuminoids by reverse phase-HPLC method under various experimental stress conditions. *Food Sci. Biotechnol.* 2017;26:591–602. doi: 10.1007/s10068-017-0087-1
23. Rapalli V.K., Kaul V., Gorantla S., et al. UV Spectrophotometric method for characterization of curcumin loaded nanostructured lipid nanocarriers in simulated conditions: Method development, in-vitro and ex-vivo applications in topical delivery. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2020;224:117392. doi: 10.1016/j.saa.2019.117392



Хараева З.Ф., Шпагина М.Х.✉, Барокова Е.Б., Накова Л.В., Шорова Д.Х., Кумук Н.
Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,
Нальчик, Россия

Адгезивные характеристики материалов, применяемых в медицине

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хараева З.Ф., Шпагина М.Х. – концепция и дизайн исследования, интерпретация данных, окончательная подготовка рукописи; Накова Л.В., Барокова Е.Б., Кумук Н., Шорова Д.Х. – проведение экспериментов, статистическая обработка, подготовка рукописи.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания FZZR-2026–0003 и внутреннего гранта № 47. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей использованных в исследовании материалов и медицинского оборудования авторы не получали.

Подана: 19.03.2026

Принята: 23.06.2026

Контакты: madinashpagina@mail.ru

Резюме

Введение. Полимеры в настоящее время активно применяются в клинической практике, охватывая реконструктивную хирургию, ортодонтию, ортопедию, кардиохирургию и другие направления. При создании как съемных, так и несъемных конструкций необходимо учитывать их адгезивные свойства и способность к колонизации микроорганизмами. Трудности успешного лечения биопленкоассоциированных инфекций и возрастающая резистентность микробов к традиционным способам их устранения требуют поиска новых инновационных подходов, в том числе относящихся к изменению свойств полимеров, применяемых в медицине. Следовательно, первостепенной задачей становится разработка и исследование новых соединений с последующим их сопоставлением с существующими аналогами.

Цель. Изучение адгезии различных микроорганизмов к поверхности как новых, перспективных для имплантатов и медицинских изделий полимеров, так и тех, что уже используются в медицине.

Материалы и методы. Исследованы адгезивные характеристики 4 синтезированных образцов полимеров: полиэфирэфиркетон (ПЭЭК 343х), сополимер ПЭЭК с 4,4'-дигидроксифенилом (ПЭЭК 352), полифениленсульфон (ПФСН 281А), полиэтилентерефталат ПЭТФ 154. Для сравнения были изучены адгезивные характеристики наиболее часто используемых в медицинской промышленности материалов – поливинилхлорид, полиамид, полипропилен, полиуретан, тефлон, силикон. Индекс адгезии вычисляли по формуле: $I = \lg A / \lg N$, где I – индекс остаточной адгезии, в которой A означает число прилипших бактерий, а N – количество бактерий исходной взвеси, наносимой на стандартный образец (КОЕ/мл). Была изучена адгезия грамположительных и грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов. Эксперименты были проведены в триплетах, в представленной таблице приведены данные в виде средних значений, достоверность различий показателей оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия значений при $p < 0,05$.



Результаты. Было обнаружено, что достоверно выше индекс адгезии *S. aureus* (тест-штамм и клинический изолят) и дрожжеподобных грибов рода *Candida* к образцу из полиуретана. Образец № 4 (ПЭТФ 154) обладал высокими адгезивными характеристиками к штаммам грамположительных, грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов. Образец № 1 (ПЭЭК 343х) достоверно был более адгезивным к *Candida albicans* по сравнению с другими исследованными полимерами ($p < 0,05$). Образцы № 2 и № 3 (ПЭЭК 352, ПФСН 281А) достоверно не отличались по адгезивным характеристикам друг от друга, были менее адгезивны ко всем изученным штаммам микробов по сравнению с ПЭТФ 154 и менее адгезивны к *Candida albicans* по сравнению с ПЭЭК 343х ($p < 0,05$).

Заключение. Поскольку индексы адгезии к данным образцам были достоверно ниже адгезивных характеристик полиамида, полипропилена и полиуретана, разработанные полимеры пригодны в качестве основы для различных медицинских изделий.

Ключевые слова: адгезия, полимеры, *Staphylococcus aureus*, *C. albicans*, *Streptococcus salivarius*, *Escherichia coli*

Kharaeva Z., Shpagina M.✉, Barokova E., Nakova L., Shorova D., Kumuk N.
Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Adhesive Characteristics of Materials Used in Medicine

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kharayeva Z., Shpagina M. – study concept and design, data interpretation, final preparation of the manuscript; Nakova L., Barokova E., Kumuk N., Shorova D. – conducting experiments, statistical processing, preparation of the manuscript.

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment FZZR-2026-0003 and the internal grant No. 47. The authors did not receive financial support from the companies producing materials and medical equipment used in the study.

Submitted: 19.03.2026

Accepted: 23.06.2026

Contacts: madinashpagina@mail.ru

Abstract

Introduction. Polymers are actively used in clinical practice today, covering reconstructive surgery, orthodontics, orthopedics, cardiac surgery, and other areas. When creating both removable and non-removable structures, it is necessary to take into account their adhesive properties and the ability to be colonized by microorganisms. Challenges in successful treatment of biofilm-associated infections and increasing resistance of microbes against convenient methods of their elimination require the search for new innovative approaches, including those related to changing properties of polymers used in medicine. Therefore, the primary task is to create and investigate new compounds, and then compare them with existing analogues.

Purpose. To study the adhesion of various microorganisms to the surface of both new polymers promising for implants and medical devices and those already used in medicine.

Materials and methods. The adhesive characteristics of 4 synthesized polymer samples were studied: polyesteresterketone (PEEK 343х), PEEK copolymer with

4,4'-dihydroxydiphenyl (PEEK 352), polyphenylene sulfone (PFSH 281A), and polyethylene terephthalate PET 154. For comparison, the adhesive characteristics of the materials most commonly used in the medical industry (polyvinyl chloride, polyamide, polypropylene, polyurethane, Teflon, and silicone) were investigated. The adhesion index was calculated using the formula: $I = \lg A / \lg N$, where: I was the residual adhesion index; A was the number of adhering bacteria; and N was the number of bacteria in the initial suspension applied to the standard sample (CFU/ml). The adhesion of gram-positive and gram-negative bacteria and yeast-like fungi was investigated. The experiments were conducted in triplicates, and the table below presents the data in the form of average values. The significance of the differences was assessed using the Student's t-test. Statistically significant differences were considered to be those with $p < 0.05$.

Results. It was found that the adhesion index of *S. aureus* (test strain and clinical isolate) and yeast-like fungi of the *Candida* genus to the polyurethane sample was significantly higher. Sample No. 4 (PETF 154) had high adhesive properties to gram-positive, gram-negative bacteria, and yeast-like fungi. Sample No. 1 (PEEK 343x) was significantly more adhesive to *Candida albicans* compared to other polymers studied ($p < 0.05$). Samples No. 2 and No. 3 (PEEK 352, PFSN 281A) did not differ significantly in their adhesive properties, and they were less adhesive to all studied microbial strains compared to PETF 154, and less adhesive to *Candida albicans* compared to PEEK 343x ($p < 0.05$).

Conclusion. Since the adhesion indices to these samples were significantly lower than the adhesion characteristics of polyamide, polypropylene, and polyurethane, the polymers designed seemed to be suitable as a basis for various medical devices.

Keywords: adhesion, polymers, *Staphylococcus aureus*, *C. albicans*, *Streptococcus salivarius*, *Escherichia coli*

■ ВВЕДЕНИЕ

Адгезия к медицинским полимерам представляет собой одну из ключевых проблем современной биомедицинской инженерии и материаловедения. Полимеры получили широкое применение в медицине: используются при изготовлении катетеров, трахеостомических и интубационных трубок, имплантатов, протезов, контактных линз, хирургических сеток. Несмотря на высокую биосовместимость и химическую устойчивость таких материалов, их поверхность нередко становится благоприятной средой для прикрепления и размножения микроорганизмов [1]. После прикрепления бактерий к поверхности полимера микроорганизмы начинают выделять внеклеточный полимерный матрикс, образуя устойчивую биопленку. Данные структуры повышают устойчивость бактерий к антибактериальным препаратам. В результате увеличивается риск хронических инфекций, воспалительных осложнений, антибиотикорезистентности. Наиболее часто биопленки образуют такие микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибки рода *Candida*. Высокая способность данных микроорганизмов к адгезии объясняется наличием поверхностных белков и полисахаридов, обеспечивающих прочное прикрепление к искусственным материалам [2]. На интенсивность адгезии микроорганизмов влияют свойства поверхности полимера: шероховатость, гидрофобность, поверхностная энергия и химический состав. Гидрофобные



и шероховатые поверхности обычно способствуют более активному прикреплению бактерий. Кроме того, после контакта материала с биологическими жидкостями на поверхности быстро формируется белковая пленка, которая дополнительно облегчает колонизацию микроорганизмами [3]. Чтобы предотвратить внутрибольничные инфекции и улучшить совместимость медицинских полимеров с организмом, на стадии разработки необходимо учитывать их свойства.

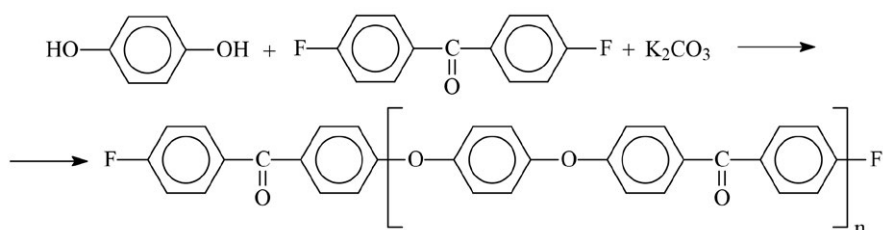
■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение адгезии различных микроорганизмов к поверхности как новых, перспективных для имплантатов и медицинских изделий полимеров, так и тех, что уже используются в медицине.

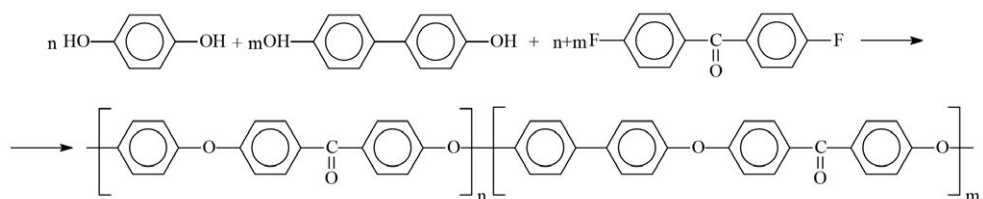
■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В центре аддитивных технологий ФГБОУ КБГУ им. Х.М. Бербекова были синтезированы и в дальнейшем исследованы 4 образца полимеров: полиэфирэфиркетон (ПЭЭК 343х), сополимер ПЭЭК с 4,4'-дигидроксидифенилом (ПЭЭК 352), полифениленсульфон (ПФСН 281А), полиэтилентерефталат ПЭТФ 154.

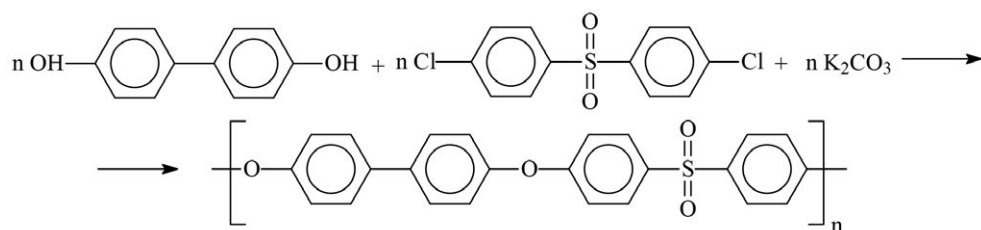
Синтез ПЭЭК 343х осуществляли согласно следующей схеме:



Сополимер ПЭЭК с 4,4'-дигидроксидифенилом (ПЭЭК 352) синтезировали при соотношении мономеров 1 : 1 по схеме:

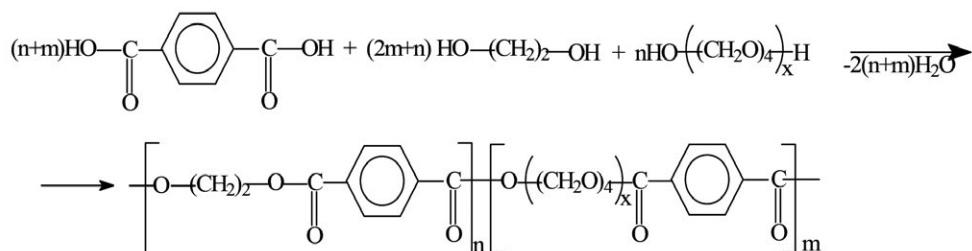


Полифениленсульфон (ПФСН 281А) синтезирован по схеме:



Полиэтилентерефталат ПЭТФ 154 представляет собой сополимер полиэтилентерефталата (ПЭТФ) с политетраметилоксидом (ПТМО).

Схему реакции получения сополимера ПЭТФ с ПТМО можно представить следующим образом:



Полимерные объекты исследования имели различную степень кристалличности – от высококристаллического полимера до аморфного. ПЭЭК 343х имел степень кристалличности 46%, ПЭЭК 352 – степень кристалличности 32%, ПФСН 281А не проявлял никакой кристалличности, оказался полностью аморфным, ПЭТФ 154 – аморфно-кристаллический полимер, практически аморфный, но проявляющий кристалличность до 5%. В дальнейших исследованиях образцам полимеров присвоены номера: образец № 1 – ПЭЭК 343х; образец № 2 – ПЭЭК 352; образец № 3 – ПФСН 281А; образец № 4 – ПЭТФ 154.

В дополнение была исследована адгезия микробов к образцам полимеров, широко применяемых в данное время в медицине – поливинилхлорид, полиамид, полипропилен, полиуретан, тефлон, силикон.

Изучены адгезивные характеристики образцов к следующим тест-штаммам и клиническим изолятам:

1. *Staphylococcus aureus*:
 - 1.1. *S. aureus* ATCC 6538-P;
 - 1.2. *S. aureus* 1241, клинический изолят, выделенный из гнояного отделяемого при абсцессе челюстно-лицевой области.
2. *Streptococcus salivarius* 109:
 - 2.1. *S. salivarius* 109, клинический изолят, выделенный из полости рта пациента со стоматитом.
3. *Candida albicans*:
 - 3.1. *Candida albicans* ATCC 60193;
 - 3.2. *Candida albicans* 112, клинический изолят, выделенный со слизистой полости рта пациента с кандидозом.
4. *Escherichia coli* 1443:
 - 4.1. *Escherichia coli* 1443, клинический изолят, выделенный из ЖКТ пациента с энтероколитом.

Все клинические изоляты из биологического материала пациентов идентифицированы согласно общепринятым микробиологическим методам, идентификация подтверждена методом масс-спектрометрии Maldi-Tof. Для проведения экспериментов использовали стандартную методику определения остаточной адгезии. Образцы полимеров (размер 1×1 см) помещали в 1 мл взвеси тест-культуры микроорганизма



концентрации 10^8 КОЕ/мл (стандарт – мутность 0,5) изотонического раствора хлорида натрия и инкубировали 60 мин. при температуре 37 °С при постоянном помешивании. Для удаления неприлипших бактерий или дрожжеподобных грибов образцы трижды отмывали в 10 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Затем образцы обрабатывали ультразвуком в ультразвуковой ванне Ultra-Est-M при частоте 60 кГц в течение 5 мин., что позволяло «снять» и перевести во взвешенное состояние те микробные клетки, которые вступили в первичную адгезию. Затем из полученного смыва с образцов с помощью автоматической микропипетки проводили посев 100 мкл на селективные среды (кровяной агар, среда Сабуро, среда Эндо). Распределение материала проводили по поверхности питательной среды по методу Гольда. Подсчет выросших колоний оценивали спустя 18–24 ч. инкубации при 37 °С. Индекс адгезии вычисляли по формуле: $I = \lg A / \lg N$, где I – индекс остаточной адгезии; A – число прилипших бактерий; N – количество бактерий исходной взвеси, наносимой на стандартный образец (КОЕ/мл). Эксперименты были проведены в триплетах, в таблице представлены данные в виде средних значений, достоверность различий показателей оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия значений при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе изучения механизмов прикрепления микроорганизмов к полимерным материалам, широко применяемым в производстве медицинских изделий, было установлено, что индекс адгезии достоверно выше у *S. aureus* (тест-штамм и клинический изолят) и дрожжеподобных грибов рода *Candida* к образцу из полиуретана (табл. 1). Кандиды также оказались высокоадгезивны к полипропиленовому образцу. Остальные полимеры в данной серии экспериментов достоверно не отличались друг от друга по способности микробов прикрепляться к их поверхности, но при сравнении

Таблица 1
Индекс адгезии микробов к полимерным материалам, активно используемым в производстве медицинских изделий
Table 1
Index of microbial adhesion to polymer materials actively used in the production of medical devices

Образец полимера	Staphylococcus aureus		Streptococcus salivarius 109	Candida albicans		Escherichia coli 1443
	S. aureus ATCC 6538-P	S. aureus 1241		Candida albicans ATCC 60193	Candida albicans 112	
ПВХ (поливинилхлорид)	0,31±0,07	0,29±0,04	0,33±0,05	0,33±0,08	0,33±0,13	0,33±0,09
ПА (полиамид)	0,38±0,04	0,41±0,09	0,41±0,06	0,42±0,1	0,43±0,06	0,29±0,08
ПП (полипропилен)	0,31±0,11	0,32±0,1	0,32±0,09	0,52±0,13*	0,32±0,14	0,33±0,13
ПУ (полиуретан)	0,52±0,20*	0,58±0,10*	0,43±0,15	0,69±0,18*	0,74±0,14*	0,43±0,11
Тефлон	0,19±0,04	0,20±0,05	0,22±0,06	0,20±0,10	0,21±0,05	0,24±0,08
Силикон	0,22±0,04	0,21±0,06	0,25±0,06	0,25±0,10	0,23±0,06	0,29±0,08

Примечания: * показатель адгезии данного рода и вида микроба достоверно выше по сравнению со всеми образцами ($p < 0,05$); ** показатель адгезии данного рода и вида микроба достоверно выше по сравнению с другими микробами к данному образцу полимера ($p < 0,05$).

Таблица 2
Индекс адгезии исследованных микробов к образцам полимеров № 1–4
Table 2
Adhesion index of the studied microbes to polymer samples No. 1–4

№ образца полимера	Staphylococcus aureus		Streptococcus salivarius 109	Candida albicans		Escherichia coli 1443
	S. aureus ATCC 6538-P	S. aureus 1241		Candida albicans ATCC 60193	Candida albicans 112	
1	0,21±0,07	0,19±0,04	0,23±0,09	0,53±0,19**	0,53±0,19**	0,33±0,09
2	0,18±0,04	0,21±0,09	0,21±0,06	0,22±0,1	0,23±0,06	0,29±0,08
3	0,31±0,11	0,32±0,1	0,32±0,09	0,32±0,1	0,37±0,14	0,38±0,13
4	0,52±0,20*	0,48±0,13*	0,43±0,15*	0,69±0,18*	0,63±0,19**	0,53±0,19*

Примечания: * показатель адгезии данного рода и вида микроба достоверно выше по сравнению со всеми образцами (p<0,05); ** показатель адгезии данного рода и вида микроба достоверно выше по сравнению с другими микробами к данному образцу полимера (p<0,05).

по средним величинам можно отметить минимальные значения индекса адгезии у тефлона (табл. 1).

При оценке адгезивных особенностей инновационных синтезированных полимеров наиболее высокая адгезивная способность у всех исследованных микробов отмечена к 4-му образцу полимера (табл. 2). Образцы 1–3 достоверно не отличаются по адгезивным свойствам друг от друга. К поверхности образца № 1 достоверно больше адгезируются штаммы Candida albicans 112 и ATCC 60193. В случае дальнейшего применения данного полимера в составе медицинских изделий, контактирующих со слизистыми, на данное свойство следует обратить особое внимание.

Таким образом, образец № 4 (ПЭТФ 154) обладал высокими адгезивными характеристиками к штаммам грамположительных, грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов. Образец № 1 (ПЭЭК 343х) достоверно был более адгезивным к Candida albicans по сравнению с другими исследованными полимерами (p<0,05). Образцы № 2 и № 3 (ПЭЭК 352, ПФСН 281А) достоверно не отличались по адгезивным характеристикам друг от друга, были менее адгезивны ко всем изученным штаммам микробов по сравнению с ПЭТФ 154 и менее адгезивны к Candida albicans по сравнению с ПЭЭК 343х (p<0,05). Поскольку индексы адгезии к данным образцам были достоверно ниже адгезивных характеристик полиамида, полипропилена и полиуретана, разработанные полимеры пригодны для использования в качестве основы для различных медицинских изделий.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Адгезия и колонизация микроорганизмами поверхности медицинских полимеров представляют собой серьезную проблему, которая приводит к различным осложнениям, таким как внутрибольничная пневмония и сепсис [4]. Прилипание клеток к твердым поверхностям, или адгезия, понимается как контактное взаимодействие с субстратом, поверхность которого не идентична клеточной. Межклеточные контакты с биологическими объектами чаще называются в литературе ко-агрегацией, систематически изучаются в биологии в связи с проблемами эмбриологии, регенеративной медицины, клеточной дифференцировки, пролиферативной



активности, но в последние десятилетия привлекают внимание из-за исследований биопленкообразования [5]. Проблема адгезии становится главной в биотехнологии. В качестве субстратов микробами используются объекты окружающей среды, включая медицинский инструментарий – катетеры, биологические имплантаты, а также технические конструкции. Адгезия имеет прямое отношение к микробной контаминации, росту и размножению микроорганизмов на поверхности различных материалов, включая полимеры, применяемые в качестве имплантатов. В связи с этим надо учитывать и дополнительно исследовать адгезивные свойства перспективных в отношении применения в медицине полимеров и свойства наиболее часто встречающихся возбудителей внутрибольничных инфекций.

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) – один из ключевых возбудителей внутрибольничных (нозокомиальных) инфекций [6]. Стрептококки в норме обитают в полости рта, но при неподобающей гигиене и/или у коморбидных пациентов могут накапливаться на obturаторах, ортопедических иди ортодонтических конструкциях; подобная микробная колонизация является одним из факторов риска развития осложнений гнойно-воспалительного характера [7]. Грибы рода *Candida* являются возбудителями тяжелых форм кандидоза у иммунодефицитных пациентов, в том числе находящихся длительное время в стационаре [8].

При сравнении адгезивных характеристик полимеров, наиболее часто применяемых в настоящее время в медицине, выявлены образцы, к которым достоверно больше прикрепляется стафилококков и дрожжеподобных грибов (табл. 1). Из полиуретана, полипропилена, полиамида изготавливают эндопротезы суставов, экзопротезы (стопы, кисти), искусственные челюсти, элементы для фиксации костей, используют при изготовлении перчаток, средств для ухода за «постельными» пациентами и другие изделия. Для минимизации рисков при разработке новых материалов следует учитывать возможность их использования в нестерильных локусах организма человека. В связи с этим актуальной задачей было исследование способности инновационных полимеров адгезировать на своей поверхности различные микробы. Обнаружено, что индексы адгезии к данным образцам были достоверно ниже адгезивных характеристик полиамида, полипропилена и полиуретана (табл. 2). Среди различных микробов наиболее активно адгезировались представители рода *Candida*, что необходимо учитывать при производстве изделий, контактирующих со слизистыми оболочками тела человека. Следует отметить, что результаты исследований *in vitro* не всегда полностью отражают ситуацию в клинических условиях, так как в живом организме происходят сложные взаимодействия разных видов микробов. Поэтому при выборе материала для конкретных целей рекомендуется проводить доклинические исследования наряду с дополнительными клиническими испытаниями.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для достижения минимума интраоперационной и послеоперационной бактериальной нагрузки медицинские полимеры должны обладать не только биодоступными и безопасными свойствами, но и антимикробными характеристиками. Медицинские полимеры отличаются по показателям активной адгезии к различным микроорганизмам. В связи с этим при подборе материала, используемого в медицинских целях, необходимо опираться на показатели активной адгезии микроорганизмов, а также на области применения данного материала.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guégan C., Garderes J., Le Pennec G., et al. Alteration of bacterial adhesion induced by the substrate stiffness. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 Feb 1;114:193–200. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.10.010
2. Donlan R.M. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002 Sep;8(9):881–90. doi: 10.3201/eid0809.020063
3. Limoli D.H., Jones C.J., Wozniak D.J. Bacterial Extracellular Polysaccharides in Biofilm Formation and Function. *Microbiol Spectr*. 2015 Jun;3(3):10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014
4. Wang W., Zhong Q., Cheng K., et al. Molecular Characteristics, Antimicrobial Susceptibility, Biofilm-Forming Ability of Clinically Invasive *Staphylococcus aureus* Isolates. *Infect Drug Resist*. 2023 Dec 18;16:7671–7681. doi: 10.2147/IDR.S441989
5. Katsikogianni M.G., Missirlis Y.F. Interactions of bacteria with specific biomaterial surface chemistries under flow conditions. *Acta Biomater*. 2010 Mar;6(3):1107–18. doi: 10.1016/j.actbio.2009.08.006
6. Tang H., Wang A., Liang X., et al. Effect of surface proteins on *Staphylococcus epidermidis* adhesion and colonization on silicone. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2006 Aug 1;51(1):16–24. doi: 10.1016/j.colsurfb.2006.04.011
7. Schneider B.J., Hiers R.D., Currier G.F., et al. Assessment of *Streptococcus mutans* biofilms on orthodontic adhesives over 7 days. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2021 Jul;160(1):50–57. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.03.026
8. Li X., Lei L., Tan D., et al. Oropharyngeal *Candida* colonization in human immunodeficiency virus infected patients. *APMIS*. 2013 May;121(5):375–402. doi: 10.1111/apm.12006



<https://doi.org/10.34883/PL.2026.15.3.011>



Кокоева А.А.¹✉, Морозкина С.Н.^{1,2}, Барокова Е.Б.¹, Хараева З.Ф.¹

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

² Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Методы изучения динамики биodeградации природных полисахаридов и их композиций при моделировании контакта со слизистой оболочкой полости рта человека: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хараева З.Ф., Кокоева А.А. – концепция статьи, сбор материала, обработка, редактирование, одобрение окончательного варианта статьи для опубликования; Морозкина С.Н. – концепция статьи, анализ полученных данных, редактирование; Барокова Е.Б. – редактирование, подготовка текста.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания FZZR-2026–0003 и внутреннего гранта № 47. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей использованных в исследовании материалов и медицинского оборудования авторы не получали.

Подана: 01.06.2026

Принята: 11.08.2026

Контакты: al-aneta@mail.ru

Резюме

Введение. Систематизированы современные подходы к исследованию биodeградации природных полисахаридов (хитозан, альгинат, пуллулан, пектин, целлюлоза, гиалуроновая кислота) и их композиций в условиях, моделирующих контакт со слизистой оболочкой полости рта человека.

Цель. На основе современных источников научной литературы определить наиболее объективные модели для исследования биodeградации природных полимеров (полисахаридов) как средств доставки биологически активных соединений.

Материалы и методы. Поиск научных публикаций проводился в электронных базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar и eLibrary.ru за период 2015–2026 гг. Глубинный анализ релевантных источников охватывал также ключевые работы более раннего периода, имеющие фундаментальное значение. Использовались следующие поисковые запросы и комбинации ключевых слов: «biodegradation polysaccharides oral mucosa», «chitosan degradation salivary enzymes», «alginate hydrogel in vitro», «pullulan drug delivery oral», «mucoadhesion polysaccharides», «ex vivo oral mucosa model», «in vivo biodegradation dental materials», «биodeградация полисахаридов слизистая рта», «хитозан альгинат пуллулан моделирование слюна». Отбор источников проводился по критериям включения: 1) оригинальные исследования или обзоры, посвященные биodeградации природных полисахаридов (хитозан, альгинат, пуллулан, пектин, целлюлоза, гиалуроновая кислота) или их композиций; 2) работы, в которых описаны методы in vitro, ex vivo или in vivo моделирования контакта со слизистой оболочкой полости рта человека или животных; 3) публикации на русском или английском языке. Критерии исключения: работы, не содержащие экспериментальных данных по деградации, исследования на других биологических средах (ЖКТ, кровь)

без моделирования ротовой жидкости. Из 287 первоначально найденных источников после удаления дубликатов и скрининга по заголовкам и аннотациям было отобрано 132 статьи. Полнотекстовый анализ позволил включить в обзор 32 наиболее релевантные публикации.

Результаты. Рассмотрены механизмы деструкции полимерных материалов, факторы, определяющие скорость биodeградации (ферментативная активность слюны, pH, ионный состав, мукоадгезия, степень сшивки), а также современные методы оценки *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*. Особое внимание уделено моделированию слизистой ротовой полости, использованию слюнных ферментов (α -амилазы, лизоцима, гиалуронидазы) и критериям оценки деградации. Обсуждены практические аспекты применения материалов на основе природных полисахаридов в стоматологии (раневые покрытия, мукоадгезивные пленки, системы доставки лекарств, материалы для пародонтологии). На основе анализа данных литературы предложены рекомендации по выбору методик для доклинических исследований.

Ключевые слова: биodeградация, природные полисахариды, хитозан, альгинат натрия, пуллулан, пектин, слизистая оболочка полости рта, моделирование *in vitro*, мукоадгезия, α -амилаза, гидрогели

Kokoeva A.¹✉, Morozkina S.^{1,2}, Barokova E.¹, Kharaeva Z.¹

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

² ITMO University, Saint Petersburg, Russia

Methods for Investigating Trends in Biodegradation of Natural Polysaccharides and Their Compositions Under Simulated Contact with Human Oral Mucosa: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kharayeva Z., Kokoeva A. – article concept, material collection, processing, editing, final approval of the article version for publication; Morozkina S. – article concept, obtained data analysis, editing; Barokova E. – editing, preparation of the text for printing.

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment FZZR-2026–0003 and the internal grant No. 47. The authors did not receive financial support from the companies that produced materials and medical equipment used in the study.

Submitted: 01.06.2026

Accepted: 11.08.2026

Contacts: al-aneta@mail.ru

Abstract

Introduction. This review systematizes current approaches to investigation of the biodegradation of natural polysaccharides (chitosan, alginate, pullulan, pectin, cellulose, and hyaluronic acid) and their composites under conditions simulating contact with the human oral mucosa.

Purpose. Based on modern sources of scientific literature, to determine the most objective models for investigating the biodegradation of natural polymers (polysaccharides) as means of delivery of biologically active compounds.

Materials and methods. The search for scientific publications was carried out in the electronic databases PubMed, Scopus, Google Scholar, and eLibrary.ru for the period 2015–2026. An in-depth analysis of relevant sources also covered key works from earlier periods that are of fundamental importance. The following search queries and keyword combinations were used: "biodegradation polysaccharides oral mucosa", "chitosan degradation salivary enzymes", "alginate hydrogel in vitro", "pullulan drug delivery oral", "mucoadhesion polysaccharides", "ex vivo oral mucosa model", "in vivo biodegradation dental materials", as well as their Russian-language equivalents. The selection of sources was based on the following inclusion criteria: 1) original research or reviews devoted to the biodegradation of natural polysaccharides (chitosan, alginate, pullulan, pectin, cellulose, hyaluronic acid) or their composites; 2) studies describing in vitro, ex vivo or in vivo methods for modeling contact with the oral mucosa of humans or animals; 3) publications in Russian or English. The exclusion criteria were studies that did not contain experimental data on degradation, or studies conducted in other biological media (gastrointestinal tract, blood) without modeling oral fluid. From 287 initially identified sources, after removal of duplicates and screening by titles and abstracts, 132 articles were selected. Full-text analysis allowed the inclusion of 32 of the most relevant publications.

Results. The mechanisms of polymeric material destruction and factors determining the biodegradation rate (salivary enzyme activity, pH, ionic composition, mucoadhesion, and degree of crosslinking) are considered, as well as modern in vitro, ex vivo and in vivo evaluation methods are discussed. Particular attention is paid to oral fluid modeling, the use of salivary enzymes (α -amylase, lysozyme, hyaluronidase), and degradation criteria. A summary table of methods with their advantages and limitations is presented. Practical aspects of using polysaccharide materials in dentistry (wound dressings, mucoadhesive films, drug delivery systems, materials for periodontology) are discussed. Based on the analysis of literature data, recommendations for choosing methodologies for preclinical studies are proposed.

Keywords: biodegradation, natural polysaccharides, chitosan, sodium alginate, pullulan, pectin, oral mucosa, in vitro modeling, mucoadhesion, α -amylase, hydrogels

■ ВВЕДЕНИЕ

Природные полисахариды – хитозан, альгинаты, пуллулан, пектин, целлюлоза, гиалуроновая кислота и их производные – в последние десятилетия привлекают все большее внимание исследователей и практикующих врачей благодаря уникальному сочетанию таких свойств, как биосовместимость, биodeградируемость, низкая токсичность и возможность химической модификации [1–4]. В стоматологии и челюстно-лицевой хирургии природные полимеры находят применение в качестве раневых покрытий, мукоадгезивных пленок для доставки лекарственных препаратов, гидрогелевых матриц для тканевой инженерии, импрессионных материалов, средств для профилактики кариеса и заболеваний пародонта [5–8].

Полость рта представляет собой сложную биологическую среду, характеризующуюся постоянным присутствием слюны – многокомпонентной жидкости, содержащей ферменты (α -амилазу, лизоцим, пероксидазу, протеазы), электролиты, иммуноглобулины и муцин, а также разнообразную микрофлору [9, 10]. Ротовая жидкость,

или смешанная слюна, выполняет защитную, буферную, минерализующую и пищеварительную функции. Именно от состава слюны зависит успешность имплантации наносимых на слизистую материалов на основе полисахаридов [11].

Биodeградация полимеров в полости рта – это многостадийный процесс, включающий сорбцию слюны, набухание, гидролитическое и ферментативное расщепление макромолекул с участием как эндогенных ферментов слюны, так и экзоферментов микроорганизмов зубной бляшки [1, 12]. Понимание механизмов и кинетики деградации необходимо для создания материалов с контролируемым сроком службы – от нескольких минут (для мукоадгезивных анестетиков) до нескольких месяцев (для костнопластических материалов) [13].

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных синтезу и свойствам материалов на основе полисахаридов, систематические обзоры методов оценки их биodeградации в условиях ротовой полости отсутствуют. Разработка стандартизированных протоколов моделирования контакта со слизистой оболочкой рта является актуальной задачей, поскольку позволяет прогнозировать поведение материала в клинической практике, сокращать сроки доклинических исследований и обеспечивать воспроизводимость результатов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить и систематизировать сведения о современных методах изучения динамики биodeградации природных полисахаридов и их композиций при моделировании контакта со слизистой оболочкой полости рта, предложить практические рекомендации по выбору методик для различных типов материалов.

■ МЕХАНИЗМЫ БИОДЕГРАДАЦИИ ПОЛИСАХАРИДОВ И ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Биodeградация представляет собой разрушение материала под действием биологической среды [1]. В зависимости от локализации различают поверхностную (внеклеточную) и объемную биodeградацию. Поверхностная деградация протекает в диффузионно доступном поверхностном слое материала при участии ферментов и компонентов слюны; свойства материала в глубине не изменяются до разрушения внешнего слоя. Этот механизм приводит к биоэрозии поверхности и характерен для большинства полисахаридных гидрогелей [1, 12]. Объемная биodeградация наблюдается, когда скорость проникновения жидкой биологической среды в массу изделия превышает скорость распада полимера, например, при высокой набухаемости; в этом случае деструкция происходит равномерно по всему объему [1]. По типу катализа различают гидролитическую (неферментативную), ферментативную и микробную деградацию. В полости рта все три процесса протекают одновременно с преобладанием ферментативного гидролиза [14].

Способность полисахарида к биodeградации определяется наличием в основной цепи функциональных групп, чувствительных к гидролизу. Для природных полисахаридов такими группами являются ацетальные (гликозидные) связи, сложноэфирные группы (в пектинах, альгинатах) и амидные связи (в хитозане). Показано, что хитозан с высокой степенью деацетилирования (85–95%) более устойчив к ферментативному гидролизу, чем частично деацетилированный хитозан, из-за меньшего количества

ацетамидных связей [15, 16]. Альгинаты, содержащие β -D-маннуриновую и α -L-гулуриновую кислоты, деградируют преимущественно по α -1,4-гликозидным связям [17].

Скорость деградации в основном зависит от молекулярной массы полисахаридов. Высокомолекулярные полисахариды ($M > 200$ кДа) при прочих равных условиях деградируют медленнее, чем низкомолекулярные фракции. Для альгината натрия с молекулярной массой 380 кДа время полной деградации *in vitro* составило 21 день, тогда как для образца с $M = 143$ кДа – 7 суток [18]. Это связано с тем, что большее количество мономерных звеньев требует большего числа гидролитических циклов.

Степень сшивки (структурирования) является одним из основных способов регулирования скорости биodeградации. Для альгинатных гидрогелей, сшитых ионами Ca^{2+} , увеличение концентрации сшивающего агента с 0,2% до 0,3% замедляет высвобождение аминокислот в 2–3 раза [19]. Губки на основе хитозана, сшитые глутаровым альдегидом, сохраняли каркасную структуру в гнойной ране до 14 суток (остаточный объем 51%), тогда как несшитые образцы практически полностью деградировали за 7 суток (остаточный объем 24%) [12].

Начальным этапом биodeградации является сорбция воды и набухание полимера, что обеспечивает доступ ферментов к гидролизуемым связям. Гидрофильные полимеры (например, хитозан в солевой форме) набухают быстрее и деградируют интенсивнее, чем гидрофобные или модифицированные гидрофобными группами [19]. Для хитина и хитозана характерна высокая кристалличность (до 80–90%), которая препятствует набуханию и замедляет деградацию. Введение алкильных заместителей снижает кристалличность и ускоряет биodeградацию [15].

Активность большинства ферментов слюны оптимальна при pH 6,5–7,0. При сдвиге pH в кислую область (ниже 5,5), что характерно для зубной бляшки после приема углеводов, активность α -амилазы снижается, и деградация полисахаридов замедляется [20, 21]. В то же время кислая среда ускоряет неферментативный гидролиз ацетальных связей. Ионы кальция и магния, присутствующие в слюне (концентрация Ca^{2+} до 2,5 ммоль/л), могут стабилизировать альгинатные гели за счет дополнительного ионного сшивания [9, 22].

В ротовой жидкости содержится более 100 ферментов различного происхождения. Ключевую роль в деградации полисахаридов играют α -амилаза (расщепляет α -1,4-гликозидные связи в крахмале и пуллулане), лизоцим (гидролизует пептидогликан, но также может влиять на деградацию хитозана) и муциназы [23, 24]. Микроорганизмы зубной бляшки (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Lactobacillus* spp., *Actinomyces* spp.) продуцируют гликозидазы, протеазы и гиалуронидазу, которые ускоряют деградацию полисахаридов, особенно в условиях нарушения гигиены [25]. Обнаруженный у *S. oralis* протеолитический фермент MdpS (Mucin degrading protease from *Streptococcus oralis*) специфически гидролизует MUC5B – основной муцин слюны и влияет на деградацию мукоадгезивных материалов [25].

■ МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОНТАКТА СО СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКОЙ РТА

Методы исследования *in vitro*

Методы *in vitro* являются наиболее распространенными благодаря возможности стандартизации условий, высокой воспроизводимости и относительной дешевизне.

Для моделирования химического состава и буферных свойств слюны применяют несколько стандартных рецептур. Фосфатно-солевой буфер (PBS) с pH 7,4 – наиболее простой и часто используемый раствор для оценки набухания, потери массы и высвобождения лекарств [5, 26]; однако PBS не содержит муцина и ферментов, поэтому эти условия далеки от физиологических. Искусственная слюна (состав: 8,77 г/л NaCl, 2,98 г/л KCl, 0,59 г/л CaCl₂, pH 6,0±0,1) рекомендована для изучения мукоадгезии и гелеобразования *in situ*-систем [27, 28]. Искусственная слюна, содержащая муцин, электролиты и консерванты, применяется для долгосрочных (до 3–5 суток) экспериментов и имитирует вязкостные свойства реальной слюны [29]. Растворы, содержащие бычью подчелюстную слюзу (BSM), используются для оценки мукоадгезивных свойств полимеров, так как BSM по структуре близка к человеческому муцину MUC5B [30].

Для оценки вклада ферментов в деградацию полисахаридов в модельную среду добавляют ферменты: α-амилазу слюны человека (тип IX-A, Sigma) или α-амилазу свиной в концентрации 0,1–1,0 г/л, что соответствует физиологическим значениям (стимулированная слюна содержит около 0,5–1,0 г/л амилазы). Показано, что α-амилаза способна частично гидролизовать пуллулан по мальтотетраозным единицам, снижая его вязкость и ускоряя высвобождение ароматических веществ [28]. Лизоцим (20–200 мг/л) используется для оценки деградации хитозана, особенно в композициях, обладающих антибактериальными свойствами. Гиалуронидаза (бычья или бактериальная) применяется для изучения деградации гиалуроновой кислоты и ее производных [29]. Смесь ферментов (амилаза + лизоцим + муциназа) более приближена к реальному составу слюны, но редко используется из-за сложности стандартизации и контроля активности ферментов.

Для оценки способности материала удерживаться на слизистой и противостоять смыванию слюной применяют методы моделирования мукоцилиарного клиренса и мукоадгезии. Измерение силы отрыва (мукоадгезионной прочности) проводят, фиксируя образец на слизистой (чаще используют бычью подчелюстную слюзу или свежееизолированную слизистую оболочку щеки овцы/свины), после чего измеряют усилие, необходимое для отделения материала [19, 27]. Для хитозана сила отрыва достигает 0,5–1,2 Н, для альгината – 0,1–0,3 Н. Определение времени удержания включает помещение образца на слизистую в проточной ячейке с имитатором слюны при постоянной скорости потока (0,5–1,0 мл/мин) и фиксацию времени до полной эрозии или отрыва материала [27, 28]. Метод кварцевых микровесов с диссипацией (QCM-D) позволяет в реальном времени регистрировать адсорбцию, набухание и ферментативную деградацию полимеров на покрытиях с муцином; чувствительность метода позволяет оценивать изменения массы в нанogramмовом диапазоне [30].

Оценка набухания и растворения является критическим этапом, поскольку набухание предшествует растворению полимера. Весовой метод (измерение массы образца через определенные интервалы времени) позволяет рассчитать степень набухания (α) по формуле:

$$\alpha = (m_w - m_d) / m_d \times 100\%,$$

где m_w – масса набухшего образца, m_d – масса сухого образца [15, 26]. Для альгинатных гидрогелей степень набухания может достигать 500–800% от исходной массы.

Скорость набухания подчиняется кинетике второго порядка, что характерно для полиэлектролитных гелей [26]; по кинетическим кривым рассчитывают константу скорости набухания (k) и максимальную степень набухания (α_{max}).

Методы *ex vivo*

Использование изолированных тканей животных позволяет учесть барьерные и адгезивные свойства слизистой, сохранить нативный муциновый слой, что невозможно при использовании искусственных моделей. При этом исключаются этические проблемы, связанные с экспериментами на моделях животных. Наиболее распространенной моделью является слизистая оболочка щеки или носа овцы/свиньи благодаря доступности и сходству гистологического строения со слизистой человека [27, 28]. Ткань очищают от подслизистого слоя, фиксируют в ячейке Франца (стандартное устройство для изучения пермеации) или на специальном держателе, наносят образец и инкубируют в имитаторе слюны при 37 °C. Измерение транс-эпителиального электрического сопротивления (TEER) позволяет оценить влияние продуктов деградации и самого материала на целостность эпителиального барьера; снижение TEER на 20–30% указывает на открытие плотных контактов и повышение проницаемости [25]. Гистологический и иммуногистохимический анализ проводят после инкубации: ткань фиксируют, окрашивают (гематоксилином и эозином, PAS-реакция для выявления муцина) и оценивают глубину проникновения материала, воспалительную реакцию (по инфильтрации нейтрофилами и макрофагами), а также экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [12, 25].

Методы *in vivo*

Наиболее близкие к физиологическим условиям, но сложные и дорогостоящие эксперименты на лабораторных животных позволяют оценить биodeградацию в условиях естественного кровоснабжения, иммунного ответа и микробной обсемененности. Подкожная или внутримышечная имплантация предполагает введение образцов (обычно цилиндрической или дискообразной формы) в межлопаточную область крыс линии Wistar или кроликов породы советская шиншилла. Через определенные сроки (7, 14, 21, 30, 60, 90 суток) животных выводят из эксперимента, образцы извлекают и оценивают потерю массы, изменение механических свойств, гистологическую реакцию [15, 26]. Имплантация в слизистую щеки или десны представляет собой специфическую модель для исследования стоматологических материалов. Например, гидрогелевые диски на основе альгината натрия с лекарственными препаратами имплантируют в слизистую щеки кролика и оценивают деградацию через 7, 14 и 21 сутки [12]; при этом регистрируют образование фиброзной капсулы (показатель биосовместимости) и уменьшение объема имплантата. Модель гнойной раны используется для изучения биodeградации в условиях инфекции, характерной для стоматологических заболеваний (периодонтит, остеомиелит). В межмышечное пространство или костный дефект вводят имплант, предварительно насыщенный взвесью бактериальных культур *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^5 – 10^{12} КОЕ/мл [12]; такая модель позволяет оценить не только скорость деградации, но и антибактериальную активность материала. Модель пародонтального дефекта (на крысах или собаках) создает костный дефект в области моляров, который заполняют материалом на основе полисахаридов (например,

гидроксипатит/хитозановым композитом); биodeградацию оценивают по данным микрокомпьютерной томографии (МСКТ) и гистоморфометрии [7].

■ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ БИОДЕГРАДАЦИИ: КЛЮЧЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МЕТОДЫ

Изменение массы и объема

Самый простой и информативный параметр, который может быть определен как *in vitro*, так и *in vivo*, – изменение массы материала. Образцы взвешивают до и после инкубации в моделирующей среде или после извлечения из организма, высушивая до постоянной массы. Потерю массы (Δm) выражают в процентах от исходной:

$$\Delta m = (m_0 - m_t) / m_0 \times 100\%,$$

где m_0 – исходная сухая масса, m_t – масса после деградации.

Для гидрогелевых дисков на основе хитозана показано, что несшитые образцы теряют до 98% массы за 14 суток, в то время как сшитые глутаровым альдегидом сохраняют до 51% массы [12]. Для альгинатных губок потеря массы за 7 суток может составлять от 24% (сшитые) до 76% (несшитые) [12].

Изменение молекулярно-массовых характеристик

Биodeградация сопровождается снижением средней молекулярной массы полимера. Для оценки используют:

- Вискозиметрию – по уравнению Марка – Куна – Хаувинка ($[\eta] = K \times M^a$) рассчитывают молекулярную массу по средней вязкости. Метод прост, но требует калибровки и не дает информации о полидисперсности [18, 26].
- Гельпроникающую хроматографию (ГПХ) – определяют M_n , M_w и индекс полидисперсности ($\mathcal{D} = M_w / M_n$). Для полисахаридов характерна высокая полидисперсность ($\mathcal{D}=2-5$). При гидролитической деградации $\mathcal{D}$ обычно снижается, однако при ферментативной деградации возможно увеличение $\mathcal{D}$ за счет накопления фрагментов разной длины [16].
- MALDI-TOF масс-спектрометрию – позволяет идентифицировать олигомерные продукты распада с точностью до мономерного звена. Используется для анализа низкомолекулярных фракций ($M < 10$ кДа) [25].

Высвобождение лекарственных веществ (для терапевтических систем)

Для материалов, содержащих лекарственные препараты (антисептики, анестетики, антибиотики, цитостатики), кинетика высвобождения служит косвенным показателем биodeградации. Эксперименты проводят в модельных средах (PBS, искусственная слюна) при 37 °C, отбирая пробы в заданные интервалы времени (от 5 минут до 30 суток). Концентрацию определяют спектрофотометрически (УФ-видимая область) или ВЭЖХ [26]. Типичные кривые высвобождения описываются кинетикой первого порядка, реже – второго порядка. Исследования кинетики высвобождения лидокаина из гидрогелевых систем на основе альгината натрия демонстрируют, что скорость и профиль высвобождения зависят от состава полимерной матрицы и pH среды: в нейтральных условиях (pH 7,4) наблюдается более быстрое высвобождение препарата по сравнению с кислой средой [26].

Структурные изменения

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) – позволяет визуализировать эрозию поверхности, образование пор, трещин и фрагментацию материала. При деградации губок на основе хитозана наблюдается переход от волокнистой структуры к гидрогелевой с последующим исчезновением пор [12]. Для альгинатных гидрогелей характерно образование ячеистой структуры (egg-box) при сшивке ионами кальция.

Рентгенофазовый анализ (РФА) – фиксирует изменение кристалличности. При модификации хитозана альдегидами (образование оснований Шиффа) происходит переход материала в аморфное состояние, что ускоряет его биodeградацию [15]. Индекс кристалличности хитозана снижается с 0,85 до 0,40–0,50 после введения 10% альдегида.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) – по снижению температуры плавления (для кристаллических полимеров, например, поликапролактона) или температуры стеклования (для аморфных полимеров) судят о деструкции полимерной цепи. Для полилактида снижение T_g со 60 °C до 45 °C указывает на существенное снижение молекулярной массы [16].

Спектроскопические методы

ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье (FTIR) – позволяет регистрировать появление новых полос (например, карбонильных групп при окислении) или исчезновение характерных для полимера полос функциональных групп. При деградации альгината наблюдается уменьшение интенсивности полосы 1730 см^{-1} (C=O сложноэфирной группы) и появление полосы 1640 см^{-1} (карбоксилат-ион) [4, 18].

ЯМР-спектроскопия (^1H , ^{13}C) – дает информацию об изменении химического окружения атомов и появлении низкомолекулярных продуктов (молочная кислота из полилактида, глюкозамин из хитозана). Позволяет количественно оценить степень деацетилирования хитозана и степень этерификации альгинатов [17].

Биохимические методы

Определение активности ферментов – в среде инкубации измеряют активность α -амилазы, лизоцима, протеаз спектрофотометрическими методами (по гидролизу крахмала, *Micrococcus lysodeikticus*, азоказеина соответственно). Снижение активности может указывать на ингибирование ферментов продуктами деградации [23].

Оценка цитотоксичности продуктов деградации – экстракты деградированного материала тестируют на фибробластах (МТТ-тест) или клетках эпителия (линия KB, HeLa). Показано, что продукты деградации хитозана не проявляют цитотоксичности в концентрациях до 1 г/л [16, 26].

■ ВЛИЯНИЕ МУКОАДГЕЗИИ НА БИОДЕГРАДАЦИЮ

Мукоадгезия – это способность полимера прилипать к слизистой оболочке за счет водородных связей, электростатических и гидрофобных взаимодействий [19]. В полости рта мукоадгезивные свойства материала напрямую влияют на время его удержания и, следовательно, – на продолжительность биodeградации. Материал, прочно фиксированный на слизистой, подвергается воздействию ферментов слюны в меньшей степени, так как часть поверхности экранирована муциновым слоем, и деградация может замедляться [19, 30].

Хитозан – катионный полисахарид (рКа ~6,5) – при pH 6,5–7,0 несет частичный положительный заряд и взаимодействует с отрицательно заряженными сиаломуцинами (сиаловые кислоты), обеспечивая высокие мукоадгезивные свойства. При избыточном заряде (высокая степень деацетилирования, низкий pH) хитозан может вызывать преципитацию муцина и аstringентный (вяжущий) эффект, что нежелательно для пищевых продуктов и стоматологических материалов [30].

Альгинат натрия – анионный полимер; его мукоадгезивные свойства значительно слабее, чем у хитозана, но могут быть усилены введением катионных добавок (сукцинат хитозана, хитозан), а также за счет образования ионных комплексов с Ca^{2+} , которые повышают вязкость и адгезию [19, 26].

Пектин – анионный полисахарид, мукоадгезия которого зависит от степени этерификации. Низкометоксилированный пектин (DE<50%) лучше взаимодействует с муцином за счет водородных связей карбоксильных групп [17].

Пуллулан – нейтральный полисахарид – его мукоадгезивные свойства слабые, но катионизированные производные (DMAE-пуллулан, диэтиламиноэтил-пуллулан) демонстрируют повышенную адгезию к муцину, сравнимую с хитозаном, но без преципитации [30].

Методы оценки мукоадгезивных свойств включают: измерение силы отрыва, время удержания в проточной ячейке, QCM-D, а также определение константы ассоциации «полимер – муцин» методом аналитического ультрацентрифугирования [30]. Установлено, что мукоадгезивные материалы биodeградируют медленнее (в 1,5–2 раза), чем материалы, не обладающие мукоадгезивными свойствами, так как плотно фиксированы на слизистой и менее доступны для ферментов слюны [19, 25].

■ ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Полученные данные о динамике биodeградации природных полисахаридов имеют прямое прикладное значение для разработки стоматологических материалов с заданными свойствами. В таблице приведены основные методы оценки биodeградации, их преимущества и ограничения.

Для лечения ран слизистой оболочки рта, послеоперационных дефектов, а также при хирургической санации пародонта применяют раневые покрытия на основе хитозана и альгината. Они должны деградировать за 7–14 суток, совпадая со сроками эпителизации. Сшитые формы хитозана (глутаровым альдегидом, генипином) обеспечивают необходимый пролонгированный эффект [12, 13]. При этом оценивают не только потерю массы, но и гемостатическую активность (по времени остановки капиллярного кровотечения) и противовоспалительный эффект (по снижению уровня провоспалительных цитокинов). Для доставки анестетиков и антисептиков разрабатывают мукоадгезивные пленки, оптимальное время удержания которых на слизистой щеки или десен составляет от 30 до 120 минут. За это время должна высвободиться терапевтическая концентрация лидокаина, диоксида, хлоргексидина или другого препарата. Используют альгинат-хитозановые композиции, а также пленки на основе пуллулана, которые быстро растворяются [17, 20, 26]. Ключевые методы оценки таких систем – высвобождение лекарственного препарата в искусственной слюне, измерение силы мукоадгезии *ex vivo*, а также определение pH в зоне контакта (для оценки риска раздражения). Для направленной тканевой регенерации (GTR/GBR) и заполнения костных дефектов требуются материалы с медленной



Сравнительная характеристика методов изучения биodeградации полисахаридов при контакте со слизистой полости рта
Comparative characteristics of methods for studying the biodegradation of polysaccharides in contact with the oral mucosa

Метод	Модельная среда	Параметры оценки	Преимущества	Ограничения
In vitro (искусственная слюна)	PBS, раствор Mahajan, Hahnel	Потеря массы, набухание, ферментативный гидролиз	Стандартизация, низкая стоимость, высокая воспроизводимость	Отсутствие муцинового слоя и клеточных компонентов
In vitro (ферментативный)	PBS + α -амилаза, лизоцим	Кинетика высвобождения продуктов, снижение Mw	Учет ферментативного фактора, приближение к условиям in vivo	Трудно подобрать концентрацию ферментов, нет синергии с муцином
Ex vivo (изолированная ткань)	Слизистая овцы/свиньи + искусственная слюна	TEER, гистология, сила мукоадгезии, проникновение	Сохранение нативного муцинового слоя и барьерных свойств	Ограниченное время жизни ткани (24–48 ч.), вариабельность
In vivo (подкожная имплантация)	Крысы, кролики	Потеря массы, гистология, воспаление, биосовместимость	Полный учет физиологических факторов, иммунного ответа	Высокая стоимость, этические ограничения, длительность
In vivo (оральная имплантация)	Крысы, кролики, собаки (слизистая щеки, десны)	Потеря объема, гистология слизистой, микрофлора	Наиболее физиологична для стоматологических материалов	Сложность фиксации образца, влияние жевания и слюноотделения, сложность определения иммунного статуса животного

биodeградацией (от 3 до 12 месяцев). В этих случаях применяют сшитые альгинаты, композиты альгината с гидроксиапатитом, а также полисахарид-полиэфирные смеси (хитозан/полилактид, хитозан/поликапролактон) [2, 7, 16]. In vivo испытания на моделях костных дефектов (крысы, кролики, собаки) включают гистоморфометрию, микрокомпьютерную томографию (МСКТ) и определение биомеханических свойств новообразованной кости [31, 32]. Наконец, для профилактики кариеса применяют жевательные резинки, пасты и ополаскиватели, содержащие хитозан, пуллулан или ксилит; они должны медленно высвобождать активные компоненты (фториды, антибактериальные агенты) в течение 5–20 минут. Оценка биodeградации в данном случае сводится к определению скорости растворения полимера в искусственной слюне и ингибирования роста *Streptococcus mutans* [7, 8].

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Моделирование биodeградации природных полисахаридов при контакте со слизистой полости рта требует комплексного подхода, сочетающего методы in vitro, ex vivo и in vivo. Ключевыми параметрами, подлежащими оценке, являются изменение массы и молекулярной массы, кинетика высвобождения лекарственных веществ, структурные изменения (СЭМ, РФА, ДСК) и мукоадгезивные свойства.

Наиболее близкими к физиологическим условиям модельными средами признаны искусственная слюна с добавлением α -амилазы и муцина (in vitro) и ex vivo слюзная овец/свиней (для оценки мукоадгезии и проницаемости). Для прогнозирования поведения материалов в клинике обязательны эксперименты in vivo на грызунах или кроликах, включая модели гнойной раны и пародонтального дефекта.

Перспективными направлениями являются создание мультиферментных моделей слюны, использование 3D-культур клеток слизистой и неинвазивных методов визуализации деградации in vivo (МСКТ, МРТ с использованием парамагнитных контрастных агентов), что согласуется с современными представлениями о физико-химическом регулировании деградации полимерных материалов. Разработка стандартизированных протоколов оценки биodeградации позволит ускорить внедрение новых полисахаридных материалов в стоматологическую практику, обеспечить их безопасность и эффективность, а также создать банк данных для сравнительного анализа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shtilman M.I. Biodegradation of Polymers. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry*. 2015;8(2):113–130. DOI: 10.17516/1997-1389-2015-8-2-113-130
2. Dominguez B.C., Gröls J.R., Alkandari S., et al. Biopolymers and biocomposites: a comprehensive review of feedstocks, functionalities, and advanced manufacturing techniques for sustainable applications. *Biotechnology for Sustainable Materials*. 2025;2(8). DOI: 10.1186/s44316-025-00029-y
3. Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Borisov S.A., Dushkin A.V. Application of natural polysaccharides in pharmaceuticals. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2019;45(6):438–450. (In Russ.)
4. Maslii Y., Herbina N., Dene L., et al. Mucoadhesive polymeric film with plant-based compounds for dental applications: formulation, characterization and evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2025 Apr;30(4):505–520. DOI: 10.1080/10837450.2025.2498368
5. Silva M.S., Neto N.L., Costa S.A., et al. Biophysical and biological characterization of intraoral multilayer membranes as potential carriers: A new drug delivery system for dentistry. *Materials Science and Engineering C*. 2016;69:498–505. DOI: 10.1016/j.msec.2016.10.032
6. Yang Z., Liu W., Liu H., et al. The applications of polysaccharides in dentistry. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10:970041. DOI: 10.3389/fbioe.2022.970041
7. Kuznetsova V.S., Vasilyev A.V., Grigoriev T.E., et al. The prospects of hydrogels usage as a basis for curable osteoplastic materials. *Stomatology*. 2017;96(6):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat201796668-74>
8. Zhang C., Hui D., Du C., et al. Preparation and application of chitosan biomaterials in dentistry. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;167:1198–1210. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.11.073
9. Sarf E.A., Bel'skaya L.V. Factors of variability in the composition of mixed saliva (a review). *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2025;71(5):319–332. DOI: 10.18097/PBMCRI574
10. Bakhrushina E.O., Demina N.B., Shumkova M.M., et al. In situ Intranasal Delivery Systems: Application Prospects and Main Pharmaceutical Aspects of Development (Review). *Drug development & registration*. 2021;10(4):54–63. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4-54-63 (In Russ.)
11. Ushmarov D.I., Gumenyuk S.E., Shokel O.Yu., Tormyshova M.D. Features of biodegradation of wound dressings based on chitosan in purulent wounds: an experimental research. *Siberian Medical Review*. 2024;5:76–82. DOI: 10.20333/25000136-2024-5-76-82 (In Russ.)
12. Gorshkova M.Y., Volkova I.F., Vanchugova L.V., et al. Sodium alginate based mucoadhesive hydrogels. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2019;55(4):371–374.
13. Molaei R., Hosseinkhani A., Saberian M. Molecular Regulation of Tissue Remodeling Through Chitosan-Based Hydrogels in Wound Healing Dynamics. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. 2025;23. DOI: 10.1177/22808000251321147
14. Motloung M.P., Mochane M.J. Polylactic acid (PLA)/chitosan composites and their blend nanocomposites: A review. *Express Polymer Letters*. 2025;19(11):1092–1132. DOI: 10.3144/expresspolymlett.2025.82
15. Salomatina E.V., Lednev I.R., Silina N.E., et al. Biocompatible compositions based on chitosan and copolymer (lactide-titanium oxide) for engineering of tissue substitutes for wound healing. *Polymer Bulletin*. 2020;77:5083–5101. DOI: 10.1007/s00289-019-03007-3
16. Yi G., Tavassoli M., Taghizadeh M., et al. Pullulan electrospun nanofibers; from food packaging to encapsulation and delivery of bioactive compounds. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025;322(3):146936. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146936>
17. Dinu V., Gadon A., Hurst K., et al. An enzymatically controlled mucoadhesive system for enhancing flavour during food oral processing. *npj Science of Food*. 2019;3(11). <https://doi.org/10.1038/s41538-019-0043-y>
18. Shnyder N.A., Dyuzhakova A.V., Vaiman E.E., et al. The role of genetic factors of endogenous hyaluronic acid metabolism in maintaining skin homeostasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(3):24–38. (In Russ.)
19. Leo F., Lood R., Thomsson K.A., et al. Characterization of MdpS: an in-depth analysis of a MUC5B-degrading protease from *Streptococcus oralis*. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15:1340109. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1340109>
20. Khattak Y.J., Ahmed M.B., Abid I., et al. Saliva-Mediated Muco-Adhesive Drug Delivery Systems: A Systematic Review of Polymeric Films and Nanoparticle-Based Approaches. *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry*. 2025;14(4). DOI: 10.36283/zium-pjmd-14-4/093
21. Masoumi Shahrbabak S., Jalali S.M., Fathabadi M.F., et al. Modified alginates for precision drug delivery: Advances in controlled-release and targeting systems. *Int J Pharm X*. 2025 Aug 25;10:100381. DOI: 10.1016/j.jipx.2025.100381.

22. Menossi M., Misra M., Mohanty A.K. Biodegradable cellulose ester blends: Studies, compatibilization, biodegradable behavior, and applications. A review. *Progress in Polymer Science*. 2025;161:101919. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2024.101919
23. Ullah A., Rehman N., Ullah R., et al. Recent advances in the biodegradable polymers for environmental and biomedical applications. *Polym. Bull*. 83,353(2026). <https://doi.org/10.1007/s00289-026-06414-5>
24. Ahmed S., Osmani R.A.M. (eds.). *Handbook of Biodegradable Polymers: Applications in Biomedical Sciences, Industry, and the Environment*. Jenny Stanford Publishing, 2025; 782 p.
25. Abdulsalam L., Abubakar S., Permatasari I., et al. Advanced Biocompatible and Biodegradable Polymers: A Review of Functionalization, Smart Systems, and Sustainable Applications. *Polymers*. 2025;17:2901. <https://doi.org/10.3390/polym17212901>
26. Çuk A., Sverre Arne Sande, Hiorth M. Development of an injectable, in situ formed hydrogel for controlled release of local anesthetics. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2025;112:107242. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.107242>
27. Çelik Y.S., Örenli B., Al-mohaya M., et al. Nasal in situ gels as a drug delivery system: An overview of literature and clinical studies. *Journal of Research in Pharmacy*. 2025;27(5):1875–1888. <https://izlik.org/JA23AY48TZ>
28. Udo I.I. A comprehensive review on polymer degradation: Mechanisms, environmental implications, and sustainable mitigation strategies. *Communication in Physical Sciences*. 2025;12(3):799–807. DOI: 10.4314/cps.v12i3.10
29. Naimi R., Er-Ramly A., Rerhrhaye W., et al. Artificial saliva models in in-vitro studies. Scoping review. *Revista de la Asociación Odontológica Argentina*. 2026;114(12):1140454. DOI: 10.52979/raoa.1140454.1336
30. Sarkar A, Xu F, Lee S. Human saliva and model saliva at bulk to adsorbed phases - similarities and differences. *Adv Colloid Interface Sci*. 2019 Nov;273:102034. doi: 10.1016/j.cis.2019.102034
31. Rai S.K., Song H. A Comprehensive Review of Biodegradation, Upcycling, and Downstream Valorization Strategies Toward Plastic Circularity. *ChemCatChem*. 18;10(2026):e01858. <https://doi.org/10.1002/cctc.202501858>.
32. Gavande V., Shaikh V., Lee W.-K. Biopolymers and Biodegradable Polymers: Synthesis, Properties. *Application and Degradation Behavior*. 2025. <https://doi.org/10.3390/books978-3-7258-3859-2>



Косова А.Д.^{1,2}✉, Снетков П.П.¹⁻³, Морозкина С.Н.¹⁻⁴

¹ Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

Влияние гиалуроновой кислоты на состояние иммунной системы организма: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равноценный вклад в подготовку статьи.

Благодарности: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 25-73-20141, <https://rscf.ru/project/25-73-20141/>).

Подана: 22.05.2026

Принята: 12.08.2026

Контакты: kosova@bk.ru

Резюме

Гиалуроновая кислота – природный гликозаминогликан, являющийся основным структурным компонентом внеклеточного матрикса и обладающий уникальными физико-химическими свойствами, благодаря чему она широко используется в биомедицине. В данном обзоре обобщены современные данные, демонстрирующие роль гиалуроновой кислоты как активной сигнальной молекулы, модулирующей иммунные реакции. Ключевой фактор, влияющий на иммунный ответ, – молекулярная масса полимера. Высокомолекулярные фрагменты, преобладающие в здоровых тканях, взаимодействуя с рецептором CD44, подавляют воспаление, способствуют поляризации макрофагов в противовоспалительный фенотип, усиливают супрессорную функцию регуляторных Т-лимфоцитов и поддерживают иммунную толерантность. Низкомолекулярные фрагменты, образующиеся при травме, ишемии или окислительном стрессе, действуют как эндогенные «сигналы опасности». Они распознаются Toll-подобными рецепторами TLR2 и TLR4, активируют ядерный фактор каппа В и запускают провоспалительный каскад с продукцией цитокинов и хемокинов. Ультракороткие олигосахариды, напротив, могут проявлять противовоспалительные свойства.

В обзоре детально рассмотрены рецепторы гиалуроновой кислоты, механизмы ее биосинтеза и деградации, а также клеточно-специфичные эффекты в отношении макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток, Т- и В-лимфоцитов, дендритных и стромальных клеток. Понимание двойственного влияния гиалуроновой кислоты открывает перспективы новых стратегий терапии воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: полимеры, молекулярная масса, воспаление, иммуносупрессия, рецепторы, внеклеточный матрикс, иммунитет

Kosova A.^{1,2}✉, Snetkov P.¹⁻³, Morozkina S.¹⁻⁴

¹ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Hyaluronic Acid Impact on the Immune System: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made equal contributions to the article.

Acknowledgements: the work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 25-73-20141, <https://rscf.ru/project/25-73-20141/>).

Submitted: 22.05.2026

Accepted: 12.08.2026

Contacts: kosova@bk.ru

Abstract

Hyaluronic acid is a natural glycosaminoglycan that is the main structural component of the extracellular matrix with unique physical and chemical properties that make it widely used in biomedical applications. The review summarizes current evidence that highlights the role of hyaluronic acid as an active signaling molecule modulating immune responses. The key factor in this response is the molecular weight of the polymer. High-molecular-weight fragments, which predominate in healthy tissues, when interacting with the CD44 receptor, suppress inflammation, promote the polarization of macrophages into an anti-inflammatory phenotype, enhance the suppressive function of regulatory T-lymphocytes, and support immune tolerance. Low-molecular-weight fragments, which are produced during trauma, ischemia, or oxidative stress, act as endogenous danger signals. They are recognized by TLR2 and TLR4 toll-like receptors, activate nuclear factor kappa B, and trigger a pro-inflammatory cascade with cytokine production. In contrast, ultra-short oligosaccharides can exhibit anti-inflammatory properties. The review provides a detailed analysis of hyaluronic acid receptors, mechanisms of its biosynthesis and degradation, as well as its cell-specific effects on macrophages, neutrophils, NK cells, T and B lymphocytes, dendritic cells, and stromal cells. Understanding the dual effects of hyaluronic acid opens new opportunities for therapeutic strategies in inflammatory, autoimmune, and cancerous diseases.

Keywords: polymers, molecular weight, inflammation, immunosuppression, receptors, extracellular matrix, immunity

■ ВВЕДЕНИЕ

Гиалуроновая кислота (ГК, гиалуронан) – природный гетерополисахарид из группы гликозаминогликанов, состоящий из повторяющихся полимерных дисахаридов D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина. В молекуле ГК D-глюкуроновая кислота связана с аминасахаридом β -(1→3)-гликозидной связью, а аминасахарид с D-глюкуроновой кислотой связан β -(1→4)-гликозидом [1].

Гиалуронан является основным компонентом внеклеточного матрикса тканей позвоночных и жидкостей организма. В отличие от всех других гликозаминогликанов, гиалуронан не содержит сульфатных групп и синтезируется не в аппарате Гольджи, а на цитоплазматической поверхности плазматической мембраны специальными ферментами – гиалурон-синтазами HAS 1-3 [2]. Синтазным ферментам для этого требуется Mg^{2+} или Mn^{2+} помимо прекурсоров уридиндифосфата (UDP), UDP-глюкуроновой кислоты (UDP-GlcUA) и UDP-N-ацетилглюкозамина (UDP-GlcNAc) [3]. Каждая из трех изоформ синтаз отличается субклеточной локализацией, ферментативной активностью и регуляцией: HAS2 обеспечивает основной синтез высокомолекулярной ГК, в то время как HAS1 и HAS3 индуцируются в стрессовых воспалительных условиях, например, под влиянием факторов роста и провоспалительных цитокинов TGF- β , IL-1 β и TNF- α , которые стимулируют воспалительные клетки, а также индуцируют экспрессию HAS1 [4–6]. HAS2 синтезирует наиболее крупные фрагменты ГК – с молекулярной массой более 2×10^6 Да, тогда как HAS1 – полимеры в диапазоне показателей молекулярной массы от 2×10^5 до 2×10^6 Да, и HAS3 – размером от 1×10^5 до 1×10^6 Да. HAS1 наименее каталитически активна среди всех изоформ HAS, тогда как HAS2 менее активна, чем HAS3 [7].

Гиалуроновая кислота обладает уникальными физико-химическими и биологическими свойствами, благодаря которым находит широкое применение в биоинженерии и биомедицине. Структура гиалуроновой кислоты содержит множество гидроксильных и карбоксильных групп, за счет которых молекула очень гидрофильна и способна эффективно удерживать большое количество воды, в 1000 раз превышающее ее собственную массу, в результате чего межклеточное вещество становится желеобразным, поддерживает клетки и способствует их свободному передвижению [8]. Водородные связи, которые могут образовываться как внутри одной макромолекулы, так и между прилегающими молекулами, обуславливают жесткость полимерных систем [9].

ГК преимущественно содержится в хрящах, коже, синовиальной жидкости и стекловидном теле глаза, характеризуясь широким диапазоном молекулярных масс: низкомолекулярная (до 200 кДа), средняя (200–500 кДа) и высокомолекулярная (>500 кДа) [10]. От молекулярной массы во многом зависят биологические эффекты ГК. Гиалуроновая кислота с молекулярной массой от 0,4 до 4,0 кДа не обладает апоптотическими свойствами, с массой 6–20 кДа – проявляет иммуностимулирующую, ангиогенную и флоготическую активность, а ГК с молекулярной массой 20–200 кДа участвует в таких биологических процессах, как эмбриональное развитие, заживление ран и овуляция. Высокомолекулярная гиалуроновая кислота (>500 кДа) обладает антиангиогенной активностью и может служить заполнителем пространства и естественным иммунодепрессантом [11]. В свою очередь, молекулярная масса ГК зависит от источника ее получения. Например, бактериальная ГК имеет молекулярную массу от 1000 до 4000 кДа, а ГК животного происхождения – очень высокую молекулярную массу, которая может достигать 20 000 кДа. При этом в нормальной синовиальной жидкости человека она равна 6000–7000 кДа, тогда как в ревматоидной жидкости – меньше – 3000–5000 кДа [11, 12].

В настоящее время ГК рассматривается не просто как пассивный структурный компонент тканей, а как активная биомолекула, ключевые свойства которой неразрывно связаны с ее молекулярной массой и определяются сложными

взаимодействиями с клеточными рецепторами [13]. Так, высокомолекулярная ГК с молекулярной массой около 500 кДа преобладает в здоровых тканях в качестве основного компонента клеточного гликокаликса и внеклеточного матрикса, обеспечивая тургор, смазку суставов, защиту от механических нагрузок и проникновения патогенов, участвуя в эмбриогенезе и ангиогенезе, способствуя регенерации тканей и миграции клеток для заживления ран, а также снижению воспаления. В свою очередь, низкомолекулярная ГК часто индуцирует провоспалительный ответ [14]. Характерными свойствами данного полимера являются высокая биосовместимость и биоразлагаемость, отсутствие иммуногенности и токсичности, что определяет безопасность, необходимую для широкого применения ГК в биомедицине. Роль ГК в организме является неисчерпаемой темой множества исследований в различных областях медицины, ведь данный полимер задействован в ключевых биологических процессах, таких как ангиогенез, взаимодействие с активными формами кислорода, онкогенез, модуляция метаболизма хондроцитов, патологии легких и регуляция иммунной системы [14].

Влиянию ГК на иммунную систему стоит уделить особое внимание, так как понимание этих механизмов критически важно для разработки безопасных и эффективных терапевтических стратегий. Данный обзор отражает современное понимание двойственной роли ГК как сигнальной молекулы, модулирующей врожденный и адаптивный иммунитет в зависимости от ее молекулярной массы и типа ткани.

■ БИОДЕГРАДАЦИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Период полужизни ГК в эпидермисе составляет всего 1–2 суток, а ее метаболизм представляет собой тонко регулируемый процесс деградации до фрагментов с низкой молекулярной массой и олигосахаридов в организме, что осуществляется несколькими путями. Наиболее классический – с помощью гиалуронидаз HYAL1 и HYAL2, присутствующих в большинстве тканей. HYAL2 локализуется на поверхности клетки и первая расщепляет высокомолекулярные фрагменты до олигомеров массой ~20–50 кДа, которые затем связываются с рецептором CD44 и окончательно разрушаются везикулолизосомальными HYAL1 [15]. Интересно, что HYAL у человека обнаружены в различных органах: селезенке, коже, глазах, печени, почках, матке, яичках и плаценте, а также в жидкостях: слезах, крови и сперме, что подчеркивает широкое распространение этих ферментов. Они разрывают β -1,4-глюкозаминидную связь между глюкозамином и глюкуроновой кислотой. У человека выявлено шесть генов, похожих на ген, участвующий в продукции гиалуронидазы: HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, PH-20/SPAM1 (молекула адгезии сперматозоидов 1) и псевдоген HYALP1 [7].

Независимо от них связывать и деполимеризовать фрагменты ГК способен KIAA1199 (также известный как SEMIP или HYBID). Это белок с молекулярной массой 150 кДа, кодируемый геном, ассоциированным с несиндромной потерей слуха, прогрессированием рака, остеоартритом и ревматоидным артритом, атеросклерозом и идиопатическим легочным фиброзом [16]. Усиленная резорбция ГК в синовиальных фибробластах у пациентов с ревматоидным остеоартритом коррелировала с повышением уровня экспрессии KIAA1199 и была устранена путем его подавления [17]. Кроме того, гиалуронан фрагментируется активными формами кислорода [18]. В результате синтеза и распада в тканях формируется смесь форм ГК: в нормальных

физиологических условиях большинство составляют длинные полимеры – высокомолекулярные фрагменты с молекулярной массой около 1 МДа, обеспечивающие гомеостаз внеклеточного матрикса, а при травме или воспалении избыточная деградация и цитокиновая индукция HAS приводят к накоплению низкомолекулярных фрагментов ГК. Так, состояние ткани – физиологическое или патологическое, определяется балансом высокомолекулярных и низкомолекулярных фрагментов ГК, что принципиально важно для дальнейшего клеточного сигналинга и иммунологических реакций.

■ РЕЦЕПТОРЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ РОЛЬ В ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ

Крайне важной является передача сигналов от ГК клетке, происходящая за счет связывания полимера с клеточными рецепторами CD44, RHAMM, TLR и последующей активации сигнальных путей, регулирующих клеточный гомеостаз.

CD44 – трансмембранный гликопротеин и главный рецептор ГК, располагающийся на большинстве клеток иммунной системы, включая лейкоциты. CD44 принимает участие в различных функциях в клетке, в том числе во взаимодействии клетки с полимерами внеклеточного матрикса – ГК и коллагеном. При связывании с ГК в гиалуронат-связывающем сайте, протеогликановом tandemном повторе, во внеклеточном домене рецептора происходит кластеризация и активация CD44-рецептора, что приводит к реорганизации цитоскелета и активации ряда сигнальных механизмов: Src, p56, PKC, FAK, Rho [19, 20]. Высокомолекулярная ГК (более 500 кДа) способна мультивалентно связываться с большим количеством рецепторов на поверхности клетки по сравнению с низкомолекулярной, что позволяет ей модулировать их активность и формировать на клеточной мембране защитный слой, который маскирует рецепторы клеточной гибели и предотвращает апоптоз [21]. Связывание CD44 с высокомолекулярными фрагментами ГК стабилизирует адгезию лейкоцитов, способствует выживанию и миграции Т-клеток, а также формированию гликокаликсов стволовых и Т-регуляторных клеток. После иммунологической стимуляции Т-лимфоциты временно экспрессируют изоформы CD44, что важно для развития хронического воспаления и канцерогенеза [22]. CD44 регулирует клеточную пролиферацию, задействованную в онкогенезе и метастазировании, так как при связывании с ГК он запускает PI3K/Akt, Ras/MAPK и NF-κB – ключевые пути, способствующие росту опухоли [23]. Повышенная экспрессия CD44 обнаружена на клетках различных типов опухолей, включая рак легких, груди, яичников, толстой кишки и гортани [24]. Рецепторы распознавания паттернов TLR2 и TLR4 опосредуются эффектами фрагментов ГК низкой молекулярной массы (~100–500 кДа), которые выступают в роли эндогенных «сигналов опасности» (DAMP-молекул), активируя TLR4 и TLR2 одновременно или по отдельности, в частности вовлекают комплекс CD44–TLR4, что приводит к индукции провоспалительных цитокинов. Олигосахаридные фрагменты ГК еще меньших размеров (<10 дисахаридов) могут напрямую связываться с TLR2/TLR4, запуская классические MyD88-зависимые NF-κB и MAPK сигнальные каскады [14]. RHAMM (Receptor for Hyaluronan-mediated Motility, известный как CD168) – это многофункциональный белок, выполняющий функцию внутриклеточного адаптера и сигнального белка, который связывает ГК и участвует в организации цитоскелета, и миграции

клеток, что важно для заживления ран [25]. Перечисленные рецепторы не только связывают гиалуронан, но и тесно взаимодействуют друг с другом. Так, например, CD44 может формировать комплексы с TLR4 и модулировать ответ на фрагменты ГК [14]. CD44 и RHAMM активируют внутриклеточные сигнальные пути, такие как MAPK/ERK и PI3K/AKT, которые регулируют пролиферацию, выживаемость и дифференцировку клеток [26].

Еще одними представителями рецепторов ГК являются пока мало изученные LAYN, гиалуран-связывающий белок 1 (HABP1/C1QBP/gC1qR/p32) и молекула внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1). Эти рецепторные белки обычно участвуют в воспалении и метастазировании при онкологических заболеваниях, а также играют важную роль в развитии стволовых клеток, регулируя их пролиферацию и дифференцировку [27].

■ ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИЯНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ

Влияние гиалуроновой кислоты на иммунную систему двойственно и зависит от размера ее фрагментов. Ее молекулярная масса критически важна для взаимодействия с рецепторами, поскольку более длинные цепи ГК обеспечивают несколько сайтов связывания, способствуя кластеризации рецепторов [28]. ГК с высокой молекулярной массой (>1000 кДа) обладает антиангиогенной активностью и может функционировать как естественный иммуносупрессант и структурный наполнитель межклеточного пространства. Малые же фрагменты ГК (50–200 кДа и олигосахариды) являются провоспалительными, иммуностимулирующими и проангиогенными, а также могут конкурировать с более крупными фрагментами за связывание с рецепторами CD44 и TLR2/4. Полимеры низкой молекулярной массы служат эндогенными «сигналами опасности» (DAMPs), тогда как короткие олигосахариды, такие как тетрасахариды, могут, напротив, «смягчать» эти эффекты, действуя в качестве антагонистов рецепторов TLR [2].

■ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ УЧАСТИЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИГНАЛА

В отличие от своих низкомолекулярных представителей, высокомолекулярные фрагменты ГК являются ключевыми структурными и сигнальными компонентами неповрежденного внеклеточного матрикса, активно поддерживающими иммунную толерантность и сдерживающими развитие патологического воспаления. В нормальных условиях высокомолекулярная ГК, взаимодействуя с рецептором CD44, передает клеткам иммунной системы «all-clear»-сигнал, подавляя их активацию и индуцируя процессы регуляции.

Одним из наиболее значимых иммуносупрессивных механизмов высокомолекулярного гиалуронана является усиление супрессорной функции Т-регуляторных клеток (T_{reg}). При повреждении в ответ на низкомолекулярный гиалуронан и другие провоспалительные сигналы активируются Т-клетки, и часть из них дифференцируются в T_{reg} . В работе Paul L. Bollyky и коллег продемонстрировано, что по мере снижения концентрации провоспалительных цитокинов IL-2 в микроокружении баланс молекул ГК смещается в пользу высокомолекулярных форм, способных связывать

изоформы CD44v. Кросс-связывание рецептора с высокомолекулярными фрагментами ГК обеспечивает второй ко-стимулирующий сигнал в условиях первичного антиген-специфического сигнала через TCR, и вместе эти два сигнала способствуют продукции IL-2, поддерживая таким образом жизнеспособность и функцию T_{reg} . Так, в индуцированных CD4+CD25+ T_{reg} -клетках человека напрямую повышается экспрессия ключевого транскрипционного фактора FoxP3 [29]. Важно отметить, что данный эффект является высокоспецифичным и опосредован также ролью высокомолекулярной ГК в продукции IL-2 – критически важного для выживания и функции T_{reg} цитокина.

Кроме того, высокомолекулярные фрагменты ГК играют ключевую роль в поляризации макрофагов в сторону противовоспалительного M2-фенотипа, что представляется важным механизмом поддержания тканевого гомеостаза. В исследовании Lee с коллегами показано, что высокомолекулярный гиалуронан ингибирует IL-1 β -индуцированное синовиальное воспаление и поляризацию макрофагов через сигнальный путь GRP78-NF- κ B [30]. Авторы в данной работе показали эффективное подавление продукции провоспалительных IL-6 и PGE2, что коррелирует с данными Yan и др., которые продемонстрировали подавление синтеза ГК или блокаду ее рецептора CD44 на макрофагах, что, напротив, способствует их переходу в провоспалительный M1-фенотип через STAT1-зависимые механизмы [31]. Таким образом, ГК с высокой молекулярной массой не только индуцирует M2-фенотип, но и необходима для подавления альтернативной M1-поляризации, выступая в роли эндогенного модулятора макрофагального ответа и подавляя продукцию M1-ассоциированных цитокинов, таких как TNF- α и IL-1 β [32].

Защитная роль высокомолекулярной ГК неоднократно подтверждена *in vivo* на моделях аутоиммунных заболеваний вследствие накопления в условиях хронического воспаления и способности усиливать активацию, поляризацию и миграцию лимфоцитов. Так, в исследовании Nadine Nagy и др. показано, что накопление ГК в условиях хронического воспаления при сахарном диабете 1-го типа, ревматоидном артрите и рассеянном склерозе создает среду, способствующую развитию аутоиммунитета, что связано с CD44-опосредованным ингибированием экспансии T_{reg} [33]. На моделях воспалительных заболеваний кишечника системное введение ГК высокой молекулярной массы также демонстрирует выраженное подавление воспаления, в частности на модели колита, смоделированного под действием тринитробензолсульфоновой кислоты. В исследовании показано, что введение фракции с наиболее высокой молекулярной массой (3000 кДа) наиболее эффективно ослабляло клинические проявления DSS-индуцированного колита. Механизм включает модуляцию оси NF- κ B/PPAR γ , снижение уровней TNF- α и IL-1 β , ремоделирование кишечной микробиоты путем обогащения полезными бактериями *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, восстановление барьерной функции кишечника, а также усиление метаболического гомеостаза, характеризующегося увеличением количества метаболитов, связанных с витамином B6 (пиридоксин), и жирных кислот, а также снижением метаболизма пуринов [34]. В совокупности эти данные свидетельствуют о подавлении высокомолекулярной ГК иммунного ответа воспалительных реакций, поддержании тканевого гомеостаза и предотвращении развития деструктивного воспаления.

■ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА КАК ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИГНАЛ

Низкомолекулярная ГК, в отличие от высокомолекулярной, представляет собой не пассивный продукт деградации тканей, а активный «сигнал тревоги», который индуцирует воспаление через каскад молекулярных реакций. Рассмотреть его следует поэтапно в логической последовательности: от источника повреждения к генерации сигнала, затем восприятию сигнала рецепторами и к реализации эффекта в виде иммунного ответа.

Ключевой предпосылкой для запуска провоспалительного ответа является нарушение тканевого гомеостаза. Так, в физиологических условиях, в нетравмированных тканях ГК высокой молекулярной массы создает стабильный матрикс, однако этот баланс нарушается в ответ на различные стрессовые стимулы, такие как механическая травма, ишемия, инфекция или активные формы кислорода (АФК) – окислители, образующиеся в процессе аэробного энергетического метаболизма. В очаге повреждения повышается активность ферментов гиалуронидаз, особенно HYAL1 и HYAL2, и АФК, продуцируемых воспалительными клетками, которые расщепляют длинные полимерные цепи высокомолекулярной ГК до биологически активных низкомолекулярных фрагментов с широким диапазоном молекулярной массы [35]. Образовавшиеся низкомолекулярные фрагменты ГК выступают в роли классических молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), распознаваемых рецепторами иммунной системы.

Какой рецептор будет активирован и какой тип ответа последует, зависит именно от молекулярной массы ГК [36]. Данные литературы свидетельствуют о том, что основными мишенями для низкомолекулярных фрагментов являются Toll-подобные рецепторы TLR2 и TLR4, а также рецептор CD44. Взаимодействие с TLR2 и TLR4 приводит к активации ядерного фактора каппа В NF-κB, выработке цитокинов и инфильтрации иммунных клеток в ткани печени. Связываясь с CD44 и RHAMM, гиалуронан низкой молекулярной массы усиливает воспалительные и ремоделирующие процессы. Это взаимодействие способствует экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), усиливает активацию и пролиферацию Т-клеток, повышает экспрессию молекул адгезии и стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов и эндотелиальных клеток – ключевые клеточные события, способствующие ремоделированию внеклеточного матрикса и фиброгенезу [37].

Примером тесной связи между пулом фрагментов ГК и активацией врожденного иммунитета являются данные о роли низкомолекулярной ГК в патогенезе метаболически ассоциированной стеатотической болезни печени: их накопление при ожирении напрямую способствует TLR-зависимой активации клеток врожденного иммунитета, тем самым поддерживая хроническое низкоинтенсивное воспаление [38]. Рецепторы TLR2 и TLR4 сигнализируют через первичный ответ MyD88, зависящий от миелоидного дифференцирования, что приводит к активации NF-κB и транскрипции провоспалительных цитокинов. Кроме того, сигналы TLR4 связаны с переходо-индуцирующим интерфероном бета (TRIF), зависящим от адаптера в эндосомном компартменте, вызывая ответы интерферона типа I и дополнительно усиливая воспаление печени. Метаболизм ГК нарушается в ответ на патологические стимулы, такие как вирусный гепатит, злоупотребление алкоголем, метаболические нарушения

или холестатические и аутоиммунные состояния, из-за чего гиалуронан становится драйвером воспаления печени, фиброгенеза и канцерогенеза, центральными причинами которых выступают процессы воспаления.

Более того, паттерн активации рецепторов может быть тканеспецифичным. Так, в экспериментах на хондроцитах мыши показано, что низкомолекулярная ГК напрямую повышает экспрессию TLR4, что сопровождается увеличением уровня адаптерного белка MyD88, конечным результатом которого становились провоспалительные белки, регулируемые фактором транскрипции NF- κ B. Примечательно, что нокаут генов TLR2/TLR4 или только MyD88 приводил к почти полному исчезновению катаболических эффектов гиалуронана низкой молекулярной массы. Это служит подтверждением того, что сигнальный путь TLR-MyD88 является необходимым для реализации провоспалительных эффектов низкомолекулярной ГК [39].

Как уже было отмечено, связывание низкомолекулярных фрагментов ГК с рецепторами ведет к активации внутриклеточных каскадов, ключевой мишенью которых является фактор транскрипции NF- κ B. В нестимулированных клетках NF- κ B находится в цитоплазме в неактивной форме, связанный с ингибирующим белком I κ B, а активация TLR2/4 через адаптерный белок MyD88 приводит к фосфорилированию и последующей деградации I κ B. Далее освобожденный NF- κ B транслоцируется в ядро, где связывается с промоторами широкого спектра провоспалительных генов, запуская транскрипцию. Основными транскрипционными мишенями являются гены провоспалительных цитокинов: TNF- α и IL-1 β – ключевые медиаторы системного воспаления, IL-6 – ответственный за дифференцировку T-клеток, IL-8/CXCL8 и MCP-1/CCL2 – хемокины, играющие ведущую роль в миграции нейтрофилов и моноцитов в очаг повреждения. Тем самым создается хемотактический градиент, направляющий миграцию нейтрофилов и других лейкоцитов к месту повреждения, обеспечивая клеточную фазу воспаления [40, 41].

Важно подчеркнуть, что ГК может индуцировать не только системные, но и локальные тканеспецифичные медиаторы воспаления. В очагах повреждения, например, при эрозии атеросклеротических бляшек, низкомолекулярная ГК, связываясь с TLR2, стимулирует нейтрофилы, что приводит к повышенному высвобождению активной матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9). Этот фермент способствует деградации внеклеточного матрикса и усугубляет повреждение.

В ряде случаев активация TLR низкомолекулярными фрагментами ГК может приводить к неконтролируемой гиперактивации иммунной системы. Например, в контексте COVID-19 многократно повышенные уровни ГК в легких стали определяющим фактором так называемого ГК-шторма – «аналога» цитокинового шторма, усугубляющего повреждение легочной ткани [36].

Особую роль в активации усиленного иммунного ответа, характерного для цитокинового шторма, играет активация NLRP3-инфламмосомы – мультибелкового внутриклеточного комплекса, который играет ключевую роль в регуляции врожденного иммунитета и воспалительных реакций, в частности активирует протеолитический фермент каспазу-1. Исследования показали, что олигосахариды гиалуроновой кислоты активируют NLRP3-инфламмосому, что приводит к протеолитическому расщеплению неактивных предшественников и высвобождению их зрелых, биологически активных форм, которые являются одними из главных медиаторов системного воспаления. Так, активная каспаза-1 расщепляет неактивные предшественники

про-IL-1 β и про-IL-18, превращая их в зрелые, биологически активные формы IL-1 β и IL-18 соответственно. При этом у мышей с дефицитом генов инфламмасомы (NLRP3, ASC, каспазы-1) развитие выраженного воспаления дыхательных путей в ответ на озон или фрагменты ГК было полностью заблокировано, что доказывает способность низкомолекулярной ГК вызывать воспаление дыхательных путей именно через активацию этого мультибелкового комплекса [42].

Важно отметить, что описываемая закономерность верна для ГК молекулярной массой в широком диапазоне (~до 200 кДа и иногда до 500 кДа), однако дальнейшая деградация до ультракоротких олигосахаридов, таких как тетрасахариды, состоящие из 4 моносахаридных звеньев, может приводить к обратному эффекту. В исследовании Eiko Uno и коллег показано, что воздействие гиалуронового тетрасахарида HA4 на макрофаги не усиливает их воспалительный M1-фенотип, а, наоборот, частично его подавляет. Среда, содержащая секретированные макрофагами биологически активные вещества, вызывала снижение экспрессии провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, уменьшала уровень коллаген-деградирующего фермента MMP-1 и способствовала восстановлению нормального синтеза коллагена в фибробластах. Так, расширяется понимание роли ГК в регенеративных процессах и прослеживается терапевтический потенциал ультракоротких олигосахаридов ГК в лечении хронического воспаления и фиброза кожи [41]. Ультракороткие олигосахариды, состоящие, например, из 4 или 6 моносахаридных звеньев, способны модулировать воспалительный ответ, в некоторых случаях даже подавляя его, и стимулировать регенерацию тканей [43]. Таким образом, становится понятно, что низкомолекулярная ГК, ассоциированная с повреждением, является маркером, активирующим иммунную систему в состоянии воспаления. Ее молекулярный размер играет ключевую роль в связывании рецепторов и последующих эффектах.

■ ДВОЙСТВЕННАЯ РОЛЬ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПОНЕНТАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Биологическая активность ГК не ограничивается иммуносупрессивным или провоспалительным действием, а проявляется по-разному в различных компонентах иммунной системы.

Макрофаги как центральные эффекторы и регуляторы воспаления представляют собой одну из наиболее изученных мишеней ГК, ответ которой строго зависит от размера ГК. При отсутствии воспалительных стимулов или при их умеренной активации ГК с высокой молекулярной массой способствует формированию противовоспалительного M2-фенотипа. В экспериментах *in vitro* было показано, что такая ГК индуцирует повышение экспрессии генов *arg1* (аргиназа 1), *il10* и *mrc1* (рецептор маннозы), свойственной в условиях, способствующих противовоспалительному или иммуносупрессивному фенотипу [44]. Повышается секреция IL-10 и активность аргиназы – маркера M2-поляризованных макрофагов, которые участвуют в репарации тканей, фиброзе и подавлении Th2-опосредованного воспаления. Низкомолекулярная ГК вызывала противоположный эффект – M1-поляризацию с повышением экспрессии *nos2*, *tnf*, *il12b* и *cd80*, секрецией оксида азота и TNF- α [45]. Показано, что эффекты ГК с высокой молекулярной массой опосредованы, по крайней мере частично, связыванием с TLR-рецепторами и подавлением транскрипционного фактора IRF5, который отвечает за M1-поляризацию. В свою очередь, фрагменты ГК низкой молекулярной

массы (<60 кДа), напротив, действуют как классические DAMP, индуцируя провоспалительный M1-фенотип. Растворимые формы таких фрагментов вызывают в макрофагах активацию каскада TLR2/4-MyD88-NF-κB. При синовите височно-нижнечелюстного сустава низкомолекулярный гиалуронат стимулирует экспрессию киназы ALPK1 и способствует M1-поляризации макрофагов ядерной транслокации PKM2, а высокомолекулярный – ингибирует этот процесс. Так, фрагменты ГК разной молекулярной массы оказывают диаметрально противоположные эффекты на макрофаги.

Нейтрофилы – первые лейкоциты, направляющиеся в очаг воспаления, а ГК участвует в регуляции их адгезии, миграции и эффекторных функций. Данные клетки экспрессируют на своей поверхности рецептор CD44, взаимодействие которого с гиалуронатом на эндотелии опосредует определенные стадии рекрутирования. Исследования на мышах с нокаутом CD44 при системном введении гиалуронидазы показали, что отсутствие CD44 приводит к уменьшению адгезии на 65% и резкому подавлению миграции лейкоцитов в ткани [21]. Важно упомянуть, что CD44 на эндотелии и на нейтрофилах необходим для оптимального рекрутирования клеток, тогда как на внутритканевую миграцию нейтрофилов он не влияет. Фрагментированная при повреждении тканей ГК модулирует и активацию нейтрофилов путем передачи сигналов через рецепторы TLR2, TLR4 и CD44 в клетках с процессами воспаления, стимулируя экспрессию провоспалительных генов [14]. Так, при остром повреждении легких фрагменты ГК, выделенные из сыворотки пациентов, стимулируют продукцию хемокинов макрофагами TLR2/4-зависимым путем. В совокупности это представляет ГК как важный регуляторный элемент, обеспечивающий миграцию нейтрофилов в очаг повреждения при сохранении тканевых барьеров.

NK-клетки, являющиеся ключевыми эффекторами врожденного противоопухолевого и противовирусного иммунитета, также экспрессируют CD44. Их взаимодействие с ГК охарактеризовано в меньшей степени, однако известно, что активированные NK-клетки экспрессируют повышенное количество CD44 в активной конформации, способной связываться с ГК. В ряде исследований выдвинуто предположение, что лигирование CD44 на цитотоксических лимфоцитах, среди которых NK-клетки, может индуцировать их эффекторные функции, включая лизис клеток-мишеней даже в отсутствие классического распознавания через рецепторы. Предположительно, такое CD44-опосредованное узнавание может иметь важное значение для защиты от вирусных инфекций и онкогенеза, однако оно же потенциально может приводить к неспецифическому повреждению тканей, если активированные NK-клетки атакуют эндотелиальные клетки, экспрессирующие на поверхности ГК. Интересно то, что в последнее время активно развиваются стратегии модификации поверхности NK-клеток гиалуроновой кислотой для таргетинга на CD44-положительные опухолевые клетки. Так, в исследовании S. Kim продемонстрировано, что мембранно-инженерные NK-клетки с конъюгированной ГК селективно распознают CD44-сверхэкспрессирующие раковые клетки, что открывает новые перспективы для адресной иммунотерапии [46].

Т-лимфоциты являются центральными регуляторами адаптивного иммунитета, на активацию, дифференцировку и супрессорную функцию которых влияет ГК в зависимости от своей молекулярной массы. ГК высокой молекулярной массы, взаимодействуя с CD44, может способствовать поддержанию иммунной толерантности. Однако в отличие от упрощенного представления о таком гиалуронане как

об универсальном модуляторе, поддерживающем регуляторные Т-клетки, современные данные указывают на сложную роль этого взаимодействия. Например, при преэклампсии гиалуронан снижает экспрессию T_{reg} , одновременно увеличивая продукцию провоспалительных цитокинов. Предполагается, что низкомолекулярная ГК путем связывания с TLR2 на CD4+ Т-клетках способствует их дифференцировке в провоспалительные Th17-клетки. В экспериментах на мышах низкомолекулярный гиалуронан индуцировал дифференцировку и пролиферацию Th17-клеток, а также повышал экспрессию HYAL2, создавая положительную обратную связь для дальнейшей деградации матрикса и продукции новых провоспалительных фрагментов [47].

В-лимфоциты, ответственные за гуморальный иммунитет, также являются мишенями для ГК. Показано, что ГК может индуцировать выживание и пролиферацию клеток миеломы – злокачественных В-клеток, через IL-6-зависимый механизм, а IL-6, являясь ключевым фактором роста для клеток миеломы, значительно повышает экспрессию гена CD44 и модулирует альтернативный сплайсинг его РНК, индуцируя гиперэкспрессию всех вариантных экзонов [48]. К тому же, активацией рецептора CD44 на В-клетках может индуцироваться пролиферативный ответ в отсутствие других стимулов. Кроме того, ГК регулирует микроокружение костного мозга: связываясь с макрофагами, она CD44-зависимым путем индуцирует высвобождение цитокинов IL-1 β и IL-6, являющихся ключевыми факторами, поддерживающими гемопоэтическое микроокружение, что вносит вклад в регуляцию В-лимфопоэза на ранних стадиях [49].

Дендритные клетки как главные специализированные клетки, содержащие антиген, обеспечивают представление антигенов Т-лимфоцитам, связывают врожденный и адаптивный иммунитет. Их созревание и функции также во многом зависят от молекулярной массы ГК в их микроокружении. В экспериментах Christian Termeer и коллег на мышах с мутантными аллелями TLR4 доказано, что олигосахариды ГК индуцируют фенотипическое и функциональное созревание дендритных клеток именно путем связывания с TLR4, но не с TLR2 [50]. Добавление анти-TLR4-антител к человеческим дендритным клеткам блокировало индуцированную олигонуклеотидами продукцию TNF- α , что подтверждает ключевую роль данного метаболического пути. На молекулярном уровне активация TLR4 низкомолекулярными фрагментами ГК приводила к фосфорилированию киназ p38/p42/44 и ядерной транслокации NF- κ B, в то время как ингибиторы этих сигнальных путей полностью блокировали индукцию созревания. Важно отметить, что в отличие низкомолекулярной формы, нативная высокомолекулярная ГК не оказывала подобного эффекта на зрелость дендритных клеток.

Еще одними немаловажными мишенями ГК являются стромальные клетки, в частности эндотелий и эпителий. Более того, они сами активно участвуют в ее синтезе и деградации, формируя локальный иммунный ландшафт.

Ранее уже упоминалась роль ГК при патологиях легких. В добавление исследование Jiang с коллегами на мышах показали, что фрагменты ГК, взятые из сыворотки пациентов с острым повреждением легких, стимулируют продукцию хемокинов макрофагами TLR2/4-зависимым механизмом, у Myd88- и Tlr4/Tlr2-дефицитных мышей трансэпителиальная миграция воспалительных клеток была нарушена, что приводило к снижению выживаемости и усилению апоптоза эпителиальных клеток. Специфическая экспрессия высокомолекулярной ГК в эпителиальных клетках легких оказывала защитное действие от повреждения, а ГК в клетках эпителия оказала

антиапоптотическое действие, опосредованное TLR-зависимой базальной активацией NF- κ B, поддерживающей выживание клеток [28]. Так, связывание ГК с рецепторами TLR2 и TLR4 необходимо для инициации воспалительного ответа, а также для поддержания целостности эпителия и восстановления.

Важным открытием стало структурное и функциональное описание рецептора LYVE-1 на лимфатическом эндотелии – однослойном пласте специализированных клеток, выстилающем внутреннюю поверхность лимфатических капилляров, сосудов, стволов и протоков. LYVE-1 является специализированным рецептором, обеспечивающим проход мигрирующих иммунных клеток, в частности дендритных клеток и макрофагов, через лимфатический эндотелий. Показано, что LYVE-1 взаимодействует с эндогенной ГК, входящей в состав гликокаликса, посредством уникального механизма динамического низкоаффинного связывания, в отличие от более стабильного адгезивного взаимодействия, характерного для CD44. Этот низкоаффинный тип адгезии позволяет мигрирующим клеткам «проскальзывать» сквозь эндотелиальные контакты с минимальным сопротивлением, одновременно удерживаясь за гиалуроновый гликокаликс для реализации дальнейших функций [51]. Низкомолекулярный гиалуронан, как было показано на бронхиальных эпителиальных клетках линии BEAS-2B, индуцирует экспрессию провоспалительного хемокина IL-8 через сигнальные пути AP-1 и NF- κ B. В свою очередь, эпителиальные клетки слизистых оболочек могут секретировать высокомолекулярный гиалуронан с провоспалительными цитокинами IL-8 и GM-CSF, создавая хемотаксис для нейтрофилов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, систематизированные в обзорной статье, свидетельствуют о роли гиалуроновой кислоты как активной сигнальной молекулы, способной в зависимости от молекулярной массы и типа клеток-мишеней модулировать практически все звенья иммунного ответа: от рекрутирования и активации эффекторов врожденного иммунитета до регуляции адаптивного иммунитета и поддержания барьерных функций.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol.* 1996;74:A1–7. <https://doi.org/10.1038/icb.1996.32>
2. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: An information-rich system. *Eur J Cell Biol.* 2006;85:699–715. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2006.05.009>
3. Weigel PH, DeAngelis PL. Hyaluronan synthases: a decade-plus of novel glycosyltransferases. *J Biol Chem.* 2007;282:36777–81. <https://doi.org/10.1074/jbc.R700036200>
4. Siiskonen H, Oikari S, Pasonen-Seppänen S, et al. Hyaluronan Synthase 1: A Mysterious Enzyme with Unexpected Functions. *Front Immunol.* 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00043>
5. Stuhlmeier KM, Pollaschek C. Differential effect of transforming growth factor beta (TGF-beta) on the genes encoding hyaluronan synthases and utilization of the p38 MAPK pathway in TGF-beta-induced hyaluronan synthase 1 activation. *J Biol Chem.* 2004;279:8753–60. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303945200>
6. Yamada Y, Itano N, Hata K-I, et al. Differential regulation by IL-1beta and EGF of expression of three different hyaluronan synthases in oral mucosal epithelial cells and fibroblasts and dermal fibroblasts: quantitative analysis using real-time RT-PCR. *J Invest Dermatol.* 2004;122:631–9. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22332.x>
7. Hsu C-Y, Nguyen-Tran H-H, Chen Y-A, et al. Hyaluronan: An Architect and Integrator for Cancer and Neural Diseases. *Int J Mol Sci.* 2025;26:5132. <https://doi.org/10.3390/ijms26115132>
8. Žádníková P, Šínová R, Pavlík V, et al. The Degradation of Hyaluronan in the Skin. *Biomolecules.* 2022;12:251. <https://doi.org/10.3390/biom12020251>

9. Ma G, Liu Y, Fang D, et al. Hyaluronic acid/chitosan polyelectrolyte complexes nanofibers prepared by electrospinning. *Mater Lett*. 2012;74:78–80. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.01.012>.
10. Iaconisi GN, Lunetti P, Gallo N, et al. Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications – A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24:10296. <https://doi.org/10.3390/ijms241210296>
11. Snetkov P, Zakharova K, Morozkina S, et al. Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. *Polymers*. 2020;12:1800. <https://doi.org/10.3390/polym12081800>
12. Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242:27–33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x>
13. Wang X, Liu X, Li C, et al. Effects of molecular weights on the bioactivity of hyaluronic acid: A review. *Carbohydr Res*. 2025;552:109472. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2025.109472>
14. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev*. 2011;91:221–64. <https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2009>
15. Heldin P, Lin C-Y, Koliopoulos C, et al. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol*. 2019;78–79:100–17. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017>
16. Duong H-Q, Dao T-N-L, Ngo V-L, et al. KIAA1199: A Novel Regulator of Chemoresistance in Human Cancer Cells. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2025;32:10732748251379926. <https://doi.org/10.1177/10732748251379926>
17. Yoshida H, Nagaoka A, Kusaka-Kikushima A, et al. KIAA1199, a deafness gene of unknown function, is a new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:5612–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1215432110>
18. Berdiaki A, Neagu M, Spyridaki I, et al. Hyaluronan and Reactive Oxygen Species Signaling – Novel Cues from the Matrix? *Antioxidants*. 2023;12:824. <https://doi.org/10.3390/antiox12040824>
19. Mellor L, Knudson CB, Hida D, et al. Intracellular Domain Fragment of CD44 Alters CD44 Function in Chondrocytes. *J Biol Chem*. 2013;288:25838–50. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494872>
20. Twarock S, Tammi MJ, Savani RC, et al. Hyaluronan Stabilizes Focal Adhesions, Filopodia, and the Proliferative Phenotype in Esophageal Squamous Carcinoma Cells. *J Biol Chem*. 2010;285:23276–84. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.093146>
21. Jordan AR, Racine RR, Hennig MJ, et al. The Role of CD44 in Disease Pathophysiology and Targeted Treatment. *Front Immunol*. 2015;6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00182>
22. Wielenga VJ, van der Voort R, Taher TE, et al. Expression of c-Met and heparan-sulfate proteoglycan forms of CD44 in colorectal cancer. *Am J Pathol*. 2000;157:1563–73. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64793-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64793-1)
23. Jian Y-S, Chen C-W, Lin C-A, et al. Hyaluronic acid-nimesulide conjugates as anticancer drugs against CD44-overexpressing HT-29 colorectal cancer in vitro and in vivo. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:2315–33. <https://doi.org/10.2147/IJN.S120847>
24. Zhang G, Jiang X, Xia Y, et al. Hyaluronic acid-conjugated lipid nanocarriers in advancing cancer therapy: A review. *Int J Biol Macromol*. 2025;299:140146. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.140146>
25. Hinneh JA, Gillis JL, Moore NL, et al. The role of RHAMM in cancer: Exposing novel therapeutic vulnerabilities. *Front Oncol*. 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.982231>
26. Kim J, Seki E. Hyaluronan in liver fibrosis: basic mechanisms, clinical implications, and therapeutic targets. *Hepatol Commun*. 2023;7:e0083. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000083>
27. Saha P, Datta K. Multi-functional, multicompartmental hyaluronan-binding protein 1 (HABP1/p32/gC1qR): implication in cancer progression and metastasis. *Oncotarget*. 2018;9:10784–807. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24082>
28. Jiang D, Liang J, Fan J, et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat Med*. 2005;11:1173–9. <https://doi.org/10.1038/nm1315>
29. Bollyky PL, Falk BA, Wu RP, et al. Intact extracellular matrix and the maintenance of immune tolerance: high molecular weight hyaluronan promotes persistence of induced CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Leukoc Biol*. 2009;86:567–72. <https://doi.org/10.1189/jlb.0109001>
30. Lee C-H, Chiang C-F, Kuo F-C, et al. High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Inhibits IL-1 β -Induced Synovial Inflammation and Macrophage Polarization through the GRP78-NF- κ B Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2021;22:11917. <https://doi.org/10.3390/ijms222111917>
31. Yan T, Wang K, Li J, et al. Suppression of the hyaluronic acid pathway induces M1 macrophages polarization via STAT1 in glioblastoma. *Cell Death Discov*. 2022;8:193. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00973-y>
32. Wang B, Wang F, Zhang T, et al. Role of oral hyaluronic acid for joint health: insights from rat models and clinical trials. *Front Nutr*. 2025;12. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1691328>
33. Nagy N, Kuipers HF, Marshall PL, et al. Hyaluronan in immune dysregulation and autoimmune diseases. *Matrix Biol*. 2019;78–79:292–313. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.022>
34. Gao X, Huang H, Hu L, et al. High-molecular weight hyaluronic acid protects against colitis by remodeling microbiota and restoring barrier function. *Carbohydr Polym*. 2026;381:125145. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2026.125145>
35. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a Crucial Regulator of Inflammation. *Front Immunol*. 2014;5:101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00101>
36. Chrostek L, Cylwik B. Hyaluronic Acid in Immune Response. *Biomolecules*. 2025;15:1008. <https://doi.org/10.3390/biom15071008>
37. Puré E, Cuff CA. A crucial role for CD44 in inflammation. *Trends Mol Med*. 2001;7:213–21. [https://doi.org/10.1016/s1471-4914\(01\)01963-3](https://doi.org/10.1016/s1471-4914(01)01963-3)
38. Rojano-Alfonso C, López-Vicario C, Romero-Grimaldo B, et al. Hyaluronic Acid in Liver Fibrosis: Role in Inflammation, Tissue Remodeling, and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2025;26:10139. <https://doi.org/10.3390/ijms262010139>
39. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Chondrocyte innate immune myeloid differentiation factor 88-dependent signaling drives procatabolic effects of the endogenous Toll-like receptor 2/Toll-like receptor 4 ligands low molecular weight hyaluronan and high mobility group box chromosomal protein 1 in mice. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2004–12. <https://doi.org/10.1002/art.27475>
40. Yang Y, Han JH, Heo Y, et al. Blockade of TLR2 activation in macrophages by self-assembled hyaluronic acid nanoparticles alleviates psoriasis-like skin dermatitis. *Int J Biol Macromol*. 2025;323:147202. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147202>
41. Uno E, Kim F, Yoshino M, et al. Targeting inflammatory macrophages with hyaluronan tetrasaccharide: effects on fibroblast collagen degradation and synthesis. *Front Immunol*. 2025;16:1592751. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1592751>
42. Hollingsworth JW. Retraction: Hyaluronan activation of the Nlrp3 inflammasome contributes to the development of airway hyperresponsiveness. *Environ Health Perspect*. 2015;123:A172. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205188RET>
43. Tolg C, Telmer P, Turley E. Specific Sizes of Hyaluronan Oligosaccharides Stimulate Fibroblast Migration and Excisional Wound Repair. *PLoS ONE*. 2014;9:e88479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088479>

44. Pesce JT, Ramalingam TR, Mentink-Kane MM, et al. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000371. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000371>
45. Rayahin JE, Buhrman JS, Zhang Y, et al. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng.* 2015;1:481–93. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5b00181>
46. Kim S, Li S, Jangid AK, et al. Surface Engineering of Natural Killer Cells with CD44-targeting Ligands for Augmented Cancer Immunotherapy. *Small.* 2024;20:e2306738. <https://doi.org/10.1002/smll.202306738>
47. Evanko SP, Potter-Perigo S, Bollyky PL, et al. Hyaluronan and versican in the control of human T lymphocyte adhesion and migration. *Matrix Biol.* 2012;31:90–100. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2011.10.004>
48. Vincent T, Jourdan M, Sy M-S, et al. Hyaluronic Acid Induces Survival and Proliferation of Human Myeloma Cells through an Interleukin-6-mediated Pathway Involving the Phosphorylation of Retinoblastoma Protein. *J Biol Chem.* 2001;276:14728–36. <https://doi.org/10.1074/jbc.M003965200>
49. Khaldoyanidi S, Moll J, Karakhanova S, et al. Hyaluronate-Enhanced Hematopoiesis: Two Different Receptors Trigger the Release of Interleukin-1 β and Interleukin-6 From Bone Marrow Macrophages. *Blood.* 1999;94:940–9. https://doi.org/10.1182/blood.V94.3.940.415k27_940_949
50. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan Activate Dendritic Cells via Toll-like Receptor 4. *J Exp Med.* 2002;195:99–111. <https://doi.org/10.1084/jem.20001858>
51. Bano F, Banerji S, Ni T, et al. Structure and unusual binding mechanism of the hyaluronan receptor LYVE-1 mediating leucocyte entry to lymphatics. *Nat Commun.* 2025;16:2754. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57866-8>



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.013>



Хадзугов А.Б.✉, Мизиев И.А., Тхабисимова И.К., Борукаева И.Х., Хараева З.Ф.,
Анаева Л.А., Лукьяева С.А.
Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,
Нальчик, Россия

Значимость лабораторных маркеров хронического воспаления в оценке становления и особенностей развития невротических стрессовых расстройств: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хадзугов А.Б., Тхабисимова И.К. – анализ публикаций, написание и редактирование текста статьи; Мизиев И.А. – разработка методологии обзора, одобрение окончательного варианта статьи для опубликования; Борукаева И.Х., Хараева З.Ф. – разработка концепции статьи, критический анализ методологии и результатов оригинальных исследований; Анаева Л.А., Лукьяева С.А. – поиск первичных исследований в научных базах (PubMed, eLibrary.Ru, Scopus, Google Scholar и др.), отбор релевантных публикаций по критериям: дизайн исследований, популяция, используемые лабораторные маркеры.

Финансирование: исследование проведено в Кабардино-Балкарском государственном университете имени Х.М. Бербекова при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030». Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Подана: 06.06.2026

Принята: 18.08.2026

Контакты: arturahad1976@gmail.com

Резюме

Введение. Медицинский прогресс последних десятилетий значительно увеличил продолжительность жизни. Однако изменился и характер стресс-факторов: острый episodic stress уступил место хроническому, связанному с особенностями современного образа жизни.

Современная медицина активно исследует сложную взаимосвязь между системным воспалением и стресс-обусловленными психическими расстройствами. В данной статье представлен детальный анализ того, как затяжной стресс инициирует патологические процессы, приводящие к невротическим нарушениям.

Цель. Обобщить и критически оценить современные данные о взаимосвязи воспалительных процессов и стресс-связанных психических расстройств в рамках воспалительной теории.

Материалы и методы. Были проанализированы актуальные данные литературы, посвященные ключевым аспектам психонейроиммунологии: стресс, психотические и нейродегенеративные расстройства, а также воспаление (воспалительный процесс, цитокины).

Результаты. Патологический процесс при стресс-связанных заболеваниях можно рассматривать преимущественно как воспалительный интегративный механизм периферических и центральных систем. Острый стресс иногда временно стимулирует иммунную функцию, тогда как хронический – подавляет ее, приводя к дисбалансу. Стресс стимулирует выброс катехоламинов, которые влияют на иммунные клетки и усиливают выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β и других).

Нарушая гомеостаз иммунной системы, он инициирует каскад воспалительных реакций как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе (нейровоспаление). Этот патофизиологический дисбаланс является ключевым фактором в развитии широкого спектра заболеваний, ассоциированных со стрессом. Несмотря на гетерогенность этиологических механизмов, все они, как представляется, имеют общий патогенетический знаменатель – воспаление.

Заключение. Воспаление может выступать в качестве универсального патогенетического механизма в развитии заболеваний, ассоциированных со стрессом, а также являться важным фактором, способствующим прогрессированию патологического процесса или манифестации клинических симптомов на ранних стадиях заболевания. Полученные данные послужат основой для создания инновационной тест-панели, предназначенной для лабораторной диагностики и мониторинга воспалительных процессов. Внедрение такого инструмента позволит повысить эффективность ранней диагностики и профилактики ряда заболеваний.

Ключевые слова: хронический стресс, депрессия, хроническое воспаление, нейровоспаление, психосоматические заболевания

Khadzugov A. ✉, Miziev I., Tkhabisimova I., Borukaeva I., Kharaeva Z., Anaeva L., Lukyaeva S.
Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Significance of Laboratory Markers of Chronic Inflammation in Assessing Neurotic Stress Disorders Onset and Progressing: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Khadzugov A., Tkhabisimova I. – analysis of publications, text writing and editing; Miziev I. – review methodology, final approval of the article version for publication; Borukaeva I., Kharaeva Z. – article concept, critical analysis of the methodology and results of original research; Anaeva L., Lukyaeva S. – searching for primary researches in scientific databases (PubMed, eLibrary.Ru, Scopus, Google Scholar, etc.), selecting relevant publications based on the following criteria: research design, population, and laboratory markers used.

Funding: the study was conducted at the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov with the support of the Priority-2030 strategic academic leadership program. The authors did not receive financial support from pharmaceutical companies or medical equipment manufacturers.

Submitted: 06.06.2026

Accepted: 18.08.2026

Contacts: arturahad1976@gmail.com

Abstract

Introduction. Medical progress in recent decades has significantly increased life expectancy. However, the nature of stress factors has also changed: acute episodic stress has given way to chronic stress associated with modern lifestyle. Modern medicine is actively exploring complex relationships between systemic inflammation and stress-related mental disorders. The article provides a detailed analysis of how prolonged stress initiates pathological processes leading to neurotic disorders.

Purpose. To summarize and critically evaluate current data on the relationship between inflammatory processes and stress-related mental disorders within the framework of the inflammatory theory.

Materials and methods. The current literature data on key aspects of psychoneuroimmunology were analyzed: stress, psychotic and neurodegenerative disorders, and inflammation (inflammatory process, cytokines).

Results. The pathological process in stress-related diseases can be considered predominantly as an inflammatory integrative mechanism of peripheral and central systems. Acute stress sometimes temporarily stimulates immune function, while chronic stress suppresses it, leading to an imbalance. Stress stimulates the release of catecholamines, which affect immune cells and increase the production of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β , and others). By disrupting the homeostasis of the immune system, it initiates a cascade of inflammatory responses both in peripheral tissues and in the central nervous system (neuroinflammation). This pathophysiological imbalance is a key factor of a wide range of stress-related diseases. Despite the heterogeneity of the etiological mechanisms, all of them seem to have a common pathogenetic denominator: inflammation.

Conclusion. Inflammation can act as a universal pathogenetic mechanism of stress-associated diseases, and it can also be an important factor contributing to the pathological process progression or clinical symptoms manifestation in the early stages of the disease. The data obtained will serve as the basis for creating an innovative test panel designed for laboratory diagnosis and inflammatory processes monitoring. The implementation of such a tool will increase the effectiveness of early diagnosis and prevention of a number of diseases.

Keywords: chronic stress, depression, chronic inflammation, neuroinflammation, psychosomatic diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Длительное эмоциональное и психологическое напряжение выступает серьезной угрозой для здоровья человека, подрывая его психосоциальное благополучие. Хронический стресс нарушает естественные механизмы саморегуляции организма, что повышает вероятность развития тревожных и депрессивных состояний. Следствием этого становится увеличение нагрузки на систему здравоохранения из-за роста числа обращений за медицинской помощью.

Стресс – один из ведущих факторов, провоцирующих возникновение психосоматических заболеваний. К их числу относятся такие распространенные в современном обществе патологии, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма, хронические болевые синдромы. Как правило, развитие подобных заболеваний тесно связано с продолжительным воздействием стрессовых факторов.

Современные научные данные все чаще указывают на важную роль воспалительных процессов в патогенезе нервно-психических расстройств. Результаты многочисленных исследований и метаанализов подтверждают наличие связи между воспалительными реакциями и целым рядом психических заболеваний, в том числе депрессией [1], шизофренией [2], биполярным аффективным расстройством [3], посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [4].

С физиологической точки зрения стресс представляет собой комплексную адаптивную реакцию организма на воздействие неблагоприятных факторов, которая

приводит к нарушению гомеостаза и дисбалансу в работе различных систем. Статистические данные наглядно демонстрируют масштаб проблемы: примерно 70% людей в течение жизни сталкиваются с травмирующими событиями – от раннего детства до пожилого возраста [5]. В США 25% населения оценивают свой уровень стресса как «чрезвычайно высокий» (на уровне 8–10 баллов по 10-балльной шкале) [6]. Российское исследование «КОМЕТА», проведенное в 30 городах, показало, что 67,8% участников испытывают повышенный уровень стресса, а у 10% зафиксированы его максимальные значения [7]. Для объективной оценки влияния стресса на организм и своевременного выявления связанных с ним нарушений необходима клиническая лабораторная диагностика. Она позволяет выявить биохимические маркеры хронического стресса, оценить степень дисбаланса в работе регуляторных систем, обнаружить начальные признаки психосоматических нарушений до появления явных клинических симптомов, подобрать индивидуальную тактику коррекции и профилактики. Комплексный подход к лабораторной диагностике позволяет не только подтвердить влияние стресса на организм, но и выявить конкретные звенья патогенеза, требующие коррекции. Раннее обнаружение биохимических и иммунных нарушений дает возможность своевременно начать профилактические меры, снизить риск развития тяжелых психосоматических заболеваний и улучшить качество жизни пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить и критически оценить современные данные о взаимосвязи воспалительных процессов и стресс-связанных психических расстройств в рамках воспалительной теории.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном аналитическом обзоре были проанализированы актуальные данные литературы, посвященные ключевым аспектам психонейроиммунологии: стресс, психотические и нейродегенеративные расстройства, а также воспаление (воспалительный процесс, цитокины). Проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных научных источников в базах данных PubMed, eLibrary.Ru, Scopus, Google Scholar, находящихся в свободном доступе в Яндексe и Google.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространенное отождествление стресса с нервным напряжением не вполне корректно. Стресс представляет собой не просто эмоциональное волнение, а комплексную физиологическую реакцию организма, вовлекающую множество регуляторных систем. В первую очередь активируются симпатическая нервная система и эндокринный аппарат, запускающие каскад адаптационных процессов. Длительное или чрезмерное протекание этой реакции создает существенные риски для здоровья: она способна провоцировать развитие соматических, психических и поведенческих расстройств как напрямую, через непосредственное воздействие на органы и системы, так и опосредованно, за счет нарушения механизмов регуляции и адаптации.

Реакция на стрессор выражается в изменении активности вегетативной нервной и эндокринной систем, что способствует мобилизации физиологических резервов. В условиях стресса ведущую роль берет на себя вегетативная нервная система – сложный регуляторный механизм, состоящий из 2 подсистем: симпатической и парасимпатической. При столкновении с угрозой активируется симпатическая часть: она запускает каскад физиологических реакций, мобилизующих ресурсы организма для борьбы. Парасимпатическая подсистема, напротив, включается в работу после завершения стрессовой ситуации – она способствует расслаблению, восстановлению гомеостаза и восполнению израсходованных энергетических запасов.

Стрессорное воздействие вызывает выброс катехоламинов в кровоток, и в первую очередь адреналина (эпинефрина), что приводит к избыточной симпатической активации. Происходит прямое воздействие катехоламинов на центральную нервную систему, и особенно на ретикулярную формацию. Ее стимуляция приводит к перенапряженному бодрствованию, а также оповещает (предупреждает) о состояниях, связанных с изменениями гомеостаза при стрессовых ситуациях.

Эндокринная система – это второй участник системного ответа «мозг – тело» на стрессор. Гормоны, связанные со стрессом: адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол, глюкагон, адреналин (эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин), тиреоидный гормон и гормон роста.

В течение нескольких секунд после того, как человек столкнулся со стрессором, информация передается от коры головного мозга к гипоталамусу и затем в гипофиз. Гипофиз выбрасывает АКТГ, который влияет на работу коры надпочечников: стимулируется превращение холестерина в стероидные гормоны и выброс глюко- и минералокортикоидов, что, в свою очередь, влияет на регуляцию артериального давления (АД).

Кортизол в ответ на стрессор приводит к повышению уровня глюкозы и жирных кислот в крови; усилению катаболизма с распадом белка для выработки дополнительной энергии; подавлению иммунных и воспалительных процессов; уменьшению лимфоидной ткани; истончению костной и мышечной ткани.

Глюкагон, как и инсулин, вырабатывается поджелудочной железой. Он стимулирует увеличение уровня глюкозы в крови.

Адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин) работают вместе как гормоны в крови, также они являются важными нейротрансмиттерами как в ЦНС, так и в периферической вегетативной нервной системе. Тиреоидный гормон и гормон роста: при стрессе стимулируется их выработка. Активация структур диффузной эндокринной системы на всех уровнях – APUD [8].

Традиционная точка зрения на механизмы, связывающие стресс и заболевания, сосредоточена на классических системах реагирования на стресс-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы. Однако изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системе оказывают в основном косвенное воздействие на системы-мишени. Таким образом, механизмы, связывающие стресс с заболеваниями, обусловленными стрессом, до сих пор вызывают споры. Недавно в качестве нового и перспективного биологического механизма было предложено рассматривать воспаление. Накопленные данные свидетельствуют о том, что чрезмерное воспаление напрямую способствует патофизиологии заболеваний, вызванных стрессом [9].

Множество данных свидетельствует о том, что стресс может активировать воспалительную реакцию как в головном мозге, так и на периферии [10].

Между нейроэндокринной и иммунной системами существует связь. Стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему посредством секреции гипоталамусом кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который в норме подавляет иммунные реакции путем высвобождения глюкокортикоидов (ГК) из надпочечников. ГК – один из основных гормонов стресса, которые выделяются во время реакции на стресс и хорошо известны своими иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Исследования, проведенные в 1970-х и 1980-х гг., показали, что ГК подавляют пролиферацию лимфоцитов и цитотоксичность. Кроме того, ГК снижают экспрессию нескольких провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6)) и повышают экспрессию противовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10, ФНО- β) [11]. Однако недавние исследования показали, что глюкокортикоиды также оказывают провоспалительное воздействие на иммунную систему [12]. У крыс с более высоким базовым уровнем кортикостерона в плазме крови после острого стресса накапливается больше ПГЕ₂, но при этом снижается выработка противовоспалительных факторов. Глюкокортикоиды усиливают экспрессию и функцию инфламмасомы NLRP3, способствуя секреции ИЛ-1 β в ответ на АТФ. Инфламмасомы – это цитоплазматические мультибелковые комплексы, которые распознают экзогенные и эндогенные сигналы опасности и расщепляют провоспалительные цитокины до зрелых цитокинов, таких как ИЛ-1 β и ИЛ-18. Эта работа демонстрирует провоспалительную роль ГК, усиливающих активацию врожденной иммунной системы в ответ на сигналы опасности [13]. Циркулирующие провоспалительные факторы, такие как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа, напрямую стимулируют гипоталамо-надпочечниковую систему, что приводит к повышению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостероидов в сыворотке крови, которые, в свою очередь, подавляют выработку этих провоспалительных факторов [14]. Взаимодействие иммунной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы образует эндокринные петли отрицательной обратной связи. Однако при чрезмерной стимуляции цитокинов при некоторых заболеваниях эти петли отрицательной обратной связи могут ослабевать из-за снижения уровня цитоплазматических рецепторов глюкокортикоидов (GR) и уменьшения экспрессии противовоспалительных генов, управляемых GR, что приводит к снижению чувствительности к глюкокортикоидам. Помимо глюкокортикоидов, симпатическая нервная система и ее основной нейромедиатор, норадреналин (НА), а также нейропептид Y (NPY) могут регулировать иммунную и воспалительную функции. НЕ способствовал секреции воспалительных факторов, усиливая фосфорилирование митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) через α -рецептор-зависимый путь, а NPY мог вызывать выработку трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и TNF- α в макрофагоподобной клеточной линии RAW264.7 через Y1-рецептор [15].

Как провоспалительные, так и противовоспалительные механизмы зависят от типа и интенсивности стрессовых факторов. Острые стрессовые факторы, по-видимому, усиливают иммунную функцию, в то время как хронические стрессовые факторы подавляют ее. Интенсивные стрессовые факторы чрезмерно активируют иммунную систему, что приводит к дисбалансу между воспалением

и противовоспалительными процессами. Отчеты из разных лабораторий подтвердили провоспаление, вызванное стрессом, включая С-реактивный белок (CRP), IL-6, TNF- α , IL-1 β и фактор транскрипции ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [16].

Помимо периферического воспаления, при стрессе также наблюдается центральное воспаление, а именно нейровоспаление. При психологическом стрессе в мозге обнаруживаются повышенное содержание провоспалительных цитокинов, усиленная активация микроглии и накопление моноцитов и макрофагов периферического происхождения. Поскольку микроглия является резидентным макрофагом мозга, она считается основным источником провоспалительных цитокинов. Активация микроглии, вызванная стрессом, происходит как напрямую, так и опосредованно. Микроглия экспрессирует как глюкокортикоидные, так и минералокортикоидные рецепторы, поэтому микроглия, скорее всего, напрямую реагирует на пик кортикостерона. Кроме того, рецепторы GC в большом количестве присутствуют в гиппокампе и префронтальной коре, поэтому кортикостерон, вызванный стрессом, может оказывать косвенное воздействие на микроглию. Кроме того, недавнее исследование показало, что врожденная иммунная система ЦНС может реагировать на острый стрессовый фактор, высвобождая в мозге сигнал опасности – высокомолекулярный белок-1 (HMGB-1), который активирует микроглию, воздействуя на инфламмасому NLRP3, готовя ее к секреции IL-1 β [17, 18]. Активированная микроглия имеет гипертрофированную разветвленную морфологию с увеличенным телом и вырабатывает избыточное количество цитокинов для привлечения периферических моноцитов. Увеличение количества макрофагов в мозге и циркулирующих моноцитов приводит к повышению уровня выработки провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β , TNF- α , IL-6) в мозге [19].

В целом чрезмерная активация иммунной системы, повышенная активность симпатической нервной системы и снижение чувствительности к глюкокортикоидам могут работать в тандеме, активируя воспалительные реакции во время стресса. Считается, что глюкокортикоиды, катехоламины, цитокины и другие медиаторы, высвобождаемые при стрессе, являются основными медиаторами провоспалительного эффекта, вызванного стрессом.

Тревожные расстройства – часто встречающийся вид стресс-связанных расстройств. В России у пациентов общесоматической выборки преобладают соматоформные, аффективные и тревожно-фобические состояния (28,1; 26,2 и 20,2% соответственно). Тревога – наиболее частое последствие как экстремальных, так и затянувшихся хронических стрессов. Чувство тревоги в период стресса могут испытывать и здоровые люди. Нормальная (физиологическая) тревога обусловлена внешними факторами, связана с угрожающей ситуацией и усиливается адекватно ей в условиях субъективной значимости выбора, при недостатке информации или дефиците времени. Эта тревога является первой стадией стресса. Хронический или экстремальный стрессы способствуют формированию патологической тревоги, которая всегда приводит к подавлению (истощению), а не усилению адаптационных возможностей организма [20].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) возникает как отсроченный или затянувшийся ответ на стрессовое событие (краткое или продолжительное) исключительно угрожающего или катастрофического характера, которое может вызвать глубокий стресс почти у каждого.

Предрасполагающие факторы, такие как личностные особенности (компульсивность, астеничность) или нервное заболевание в анамнезе, могут снизить порог для развития синдрома или усугубить его течение, но они никогда не являются необходимыми или достаточными для объяснения его возникновения [21, 22].

Примером ПТСР является переживаемая населением земного шара в 2020 г. пандемия COVID-19 или на сегодня – специальная военная операция. Введенный карантин привел к существенному стрессу среди населения, и его длительность коррелировала с развитием симптомов ПТСР [23, 24].

В большинстве исследований, посвященных изучению воспалительного характера при ПТСР, просто измеряли уровни циркулирующих цитокинов и хемокинов. Традиционно эти воспалительные белки играют решающую роль в модуляции популяций клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета в качестве сигнальных молекул, но их конкретная роль в контексте ПТСР до сих пор неясна. Повышенные уровни цитокинов и хемокинов, наблюдаемые у лиц с ПТСР, могут быть ключевым фактором, способствующим формированию долгосрочных патофизиологических нарушений, включая повышенный риск аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [25, 26], однако для понимания механистической роли конкретных цитокинов в этом расстройстве необходимы дополнительные исследования.

Одним из важных аспектов ПТСР является то, что при этом заболевании повышены не все подряд цитокины и хемокины, но конкретные подгруппы неоднократно идентифицировались как имеющие нарушенную регуляцию. Например, провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, СРБ, ИЛ-1 β и ФНО- α , неизменно вовлечены в ПТСР, а также имеется увеличение уровня ИЛ-17A при ПТСР [27]. И наоборот, в нескольких исследованиях также были показаны повышенные уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациентов с ПТСР, что указывает на то, что ПТСР не характеризуется исключительно провоспалительным ответом и, вероятно, включает в себя несколько иммунных путей [28, 29].

Множество данных свидетельствует о том, что стресс может активировать воспалительную реакцию как в головном мозге, так и на периферии [30].

Многие авторы высказывают предположение, что воспалительные механизмы связаны с физиопатологией нервно-психических расстройств посредством нескольких механизмов. Среди них ключевую роль играют активация глиии [31], повреждение и дегенерация нейронов [32], усиление окислительного стресса [33], снижение нейротрофической поддержки, изменение метаболизма нейромедиаторов и нарушение гематоэнцефалического барьера [34]. В недавних исследованиях установлено, что воспаление может играть важную роль и в этиологии синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Повышенный риск развития СДВГ у пациентов с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, а также наличие генов, ассоциированных с воспалением, и выделение маркеров, связанных с воспалением, подтверждают роль воспалительных механизмов в возникновении СДВГ [35].

В целом чрезмерная активация иммунной системы, повышенная активность симпатической нервной системы и снижение чувствительности к глюкокортикоидам могут работать в тандеме, активируя воспалительные реакции во время стресса. Считается, что глюкокортикоиды, катехоламины, цитокины и другие медиаторы, высвобождаемые при стрессе, являются основными медиаторами провоспалительного эффекта, вызванного стрессом.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснована необходимость комплексного подхода к оценке воспалительного звена в развитии и прогрессировании невротических стрессовых расстройств, сочетающих в себе молекулярные, метаболические и функциональные изменения.

Исследователи, имеющие разную специализацию, выделяют различные терапевтические мишени, сходясь во мнении лишь в том, что при воспалении как на периферии, так и в ЦНС (нейровоспаление) появляется избыточное количество провоспалительных цитокинов, сопровождающееся снижением уровня противовоспалительных цитокинов.

В связи с этим возможно рассматривать патологический процесс при стресс-связанных заболеваниях преимущественно как воспалительный интегративный механизм периферических и центральных систем.

Таким образом, стресс, нарушая гомеостаз иммунной системы, инициирует каскад воспалительных реакций как в периферических тканях, так и в центральной нервной системе. Этот патофизиологический дисбаланс является ключевым фактором в развитии широкого спектра заболеваний, ассоциированных со стрессом. Несмотря на гетерогенность этиологических механизмов, все они, как представляется, имеют общий патогенетический знаменатель – воспаление. Накоплен обширный массив доказательств, подтверждающих, что стресс является как триггером, так и усилителем различных патологических состояний через различные механизмы нейровоспаления.

Стрессорные воздействия модулируют физиологические и биохимические процессы, преимущественно активируя симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную ось (НРА-ось), что приводит к выбросу катехоламинов и глюкокортикоидов. Эти нейроэндокринные изменения, в свою очередь, инициируют каскад воспалительных реакций, опосредованных медиаторами воспаления.

На основании изложенного можно предположить, что воспаление может выступать в качестве универсального патогенетического механизма в развитии заболеваний, ассоциированных со стрессом, а также являться важным фактором, способствующим прогрессированию патологического процесса или манифестации клинических симптомов на ранних стадиях заболевания. Полученные данные послужат основой для создания инновационной тест-панели, предназначенной для лабораторной диагностики и мониторинга воспалительных процессов. Внедрение такого инструмента позволит повысить эффективность ранней диагностики и профилактики ряда заболеваний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71(2):171–186. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
2. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry.* 2011;70(7):663–671. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013
3. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry.* 2013;74(1):15–25. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.01.007
4. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry.* 2015; 2(11):1002–1012. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00309-0
5. Carvajal C. Posttraumatic stress disorder as a diagnostic entity - clinical perspectives. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(3):161–8. doi: 10.1187/DCNS.2018.20.3/ccarvajal

6. Beutel T.F., Zwerenz R., Michal M. Psychosocial stress impairs health behavior in patients with mental disorders. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):375. doi: 10.1186/s12888-018-1956-8
7. Amlaev, K.R. A modern view on some aspects of stress [Modern view at the some aspects of stress]. *The Doctor*. 2021;32(8):31–35. doi: 10.29296/25877305-2021-08-05. (in Russian)
8. Yaglov V.V., Yaglova N.V. Results and Prospects for Studying Diffuse Endocrine Epithelial System. *Clinical and Experimental Morphology*. 2012(3):4–11. doi: 10.31088/CEM2012.3.4-11. (in Russian)
9. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosom Med*. 2014 Apr;76(3):181–9. PMID: 24608036. doi: 10.1097/PSY.0000000000000049
10. Calcia M.A., Bonsall D.R., Bloomfield P.S., Selvaraj S., Baricello T., Hawes O.D. Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and its implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2016;233:1637–1650. doi: 10.1007/s00213-016-4218-9
11. Sorrells S.F., Caso J.R., Munoz K.D., Sapolsky R.M. Stress in the central nervous system: when glucocorticoids increase inflammation. *Neuron*. 2009;64:33–39. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.032
12. Elenkov I.J. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int*. 2008 Jan;52(1–2):40–51. doi: 10.1016/j.neuint.2007.06.037
13. Busillo J.M., Azzam K.M., Sidlovsky J.A. Glucocorticoids increase the sensitivity of the innate immune system by regulating the NLRP3 inflammasome. *J. Biol. Chem*. 2011;286:38703–38713. doi: 10.1074/jbc.M111.275370
14. Miller J.E., Chen E., Sze J., Marin T., Arevalo H.M.G., Doll R., et al. Functional genomic imprint of chronic stress in humans: attenuation of glucocorticoid and enhancement of NF- κ B signaling. *Biol. Psychiatry*. 2008;64:266–272. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.03.017
15. Huang J.-L., Zhang Y.-L., Wang K.-K., Zhou J.-R., Ma K., Wang H., et al. Enhanced phosphorylation of MAPKs NE promotes the production of TNF- α by macrophages through the α -adrenergic receptor. *Inflammation*. 2012;35:527–534. doi: 10.1007/s10753-011-9342-4
16. Miller A.H., Maletic V., Raison K.L. Inflammation and its consequences: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*. 2009;65:732–741. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
17. Calcia M.A., Bonsall D.R., Bloomfield P.S., Selvaraj S., Baricello T., Hawes O.D. Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and its implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2016;233:1637–1650. doi: 10.1007/s00213-016-4218-9
18. Weber M.D., Frank M.G., Tracy K.J., Watkins L.R., Mayer S.F. Stress causes the release of the hazard-associated molecular pattern HMGB-1 in the hippocampus of male Sprague Dole rats: this is the primary stimulus for microglia and inflammasome NLRP3. *J. Neurosci*. 2015;35:316–324. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3561-14.2015
19. Vokhleb E.S., Delpesh J.-K. The dynamic interaction between microglia and peripheral monocytes underlies stress-induced neuroinflammation and behavioral consequences. *Prog. Neuropsychopharmacology. Biology. Psychiatry*. 2016. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.04.013
20. Andryushchenko A.V. Mental and psychosomatic disorders in general somatic network institutions (clinical and epidemiological aspects, psychosomatic relationships, and therapy) (PhD Theses): 14.01.06. 2011. (in Russian)
21. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30460-8
22. Galea S., Merchant R.M., Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med*. Published online April 10, 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1562
23. Sen S., Duman R., Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):527–532. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005
24. Boscarino J.A. A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam veterans: implications for surveillance and prevention. *Psychosom. Med*. 2008;70:668–676. doi: 10.1097/PSY.0b013e31817bcaaf
25. O'Donovan, A., et al. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*. 2015;77:365–374. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.015
26. Remch M., Laskaris Z., Flory J., Mora-McLaughlin C., Morabia A. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular diseases: a cohort study of men and women involved in cleaning the debris of the world trade center complex. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018;11:e004572. doi: 10.1161/circoutcomes.117.004572
27. Maloley P.M., et al. Post-traumatic stress disorder and serum cytokine and chemokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum*. 2019. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.002
28. Renner V., Schellong J., Bornstein S., Petrowski K. Stress-induced pro- and anti-inflammatory cytokine concentrations in female PTSD and depressive patients. *Transl. Psychiatry*. 2022;12:158. doi: 10.1038/s41398-022-01921-1
29. Renner V., Joraschky P., Kirschbaum C., Schellong J., Petrowski K. Pro- and anti-inflammatory cytokines Interleukin-6 and Interleukin-10 predict therapy outcome of female patients with posttraumatic stress disorder. *Transl. Psychiatry*. 2022;12:472. doi: 10.1038/s41398-022-02230-3
30. Stimulation of Systemic Low-Grade Inflammation by Psychosocial Stress. *Psychosomatic Medicine*. 2014 April;76(3):181–189. doi: 10.1097/PSY.0000000000000049
31. Réus GZ, Fries GR, Sertiz L, Badawy M, Passos IC, Baricello T, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300:141–154. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.018
32. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:734–744. doi: 10.1038/35094583
33. Hassan W, Noreen H, Castro-Gomes V, Moham- madzai I, da Rocha JB, Landeira-Fernandez J. As- sociation of Oxidative Stress with Psychiatric Dis- orders. *Curr Pharm Des*. 2016;22(20):2960–2974. doi: 10.2174/1381612822666160307145931
34. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2000;157(5):683–694. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.683
35. Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A Review on the Role of Inflammation in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2018;25(5–6):328–333. doi: 10.1159/000489635



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.3.014>



Сохрокова Д.М.✉, Сохрокова Н.М., Кумук Н., Хараева З.Ф.
Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова,
Нальчик, Россия

Иммунопатологические реакции на металлы в стоматологической практике: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хараева З.Ф. – концепция обзора, интерпретация данных, редактирование; Сохрокова Д.М. – сбор и обработка материала, анализ полученных данных, интерпретация данных, подготовка текста; Сохрокова Н.М., Кумук Н. – сбор и обработка материала, обработка, подготовка текста к печати.

Финансирование: исследование проведено в рамках государственного задания FZZR-2026–0003 и внутреннего гранта № 47. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей использованных в исследовании материалов и медицинского оборудования авторы не получали.

Подана: 01.06.2026

Принята: 17.08.2026

Контакты: dcoхpokoba@yandex.ru

Резюме

В обзорной статье анализируются 3 блока: иммунная активация ионами металлов из зубных сплавов (врожденный и адаптивный ответ), методы диагностики сенсibilизации и особенности течения реакций у пациентов с ослабленным иммунитетом. Согласно большинству источников, коррозия выступает пусковым фактором: высвободившиеся гаптены взаимодействуют с белками, инициируют TLR-зависимые сигналы (никель, кобальт, палладий – через TLR4; золото, ртуть – через TLR3) и провоцируют гиперчувствительность IV типа с повышением IL-8. Отдельные публикации описывают другие механизмы, в частности способность никеля давать IgE-опосредованную реакцию I типа. Палладий, занимающий II место по распространенности среди гаптен, связывают с контактным дерматитом и гингивитом; отсюда следует вывод о неоднородности патогенеза. При иммунодефицитах (ВИЧ, терапия иммуносупрессантами, врожденные Т-клеточные дефекты) стандартные патч-тесты нередко показывают ложноотрицательные результаты. Альтернативный метод (MELISA®) выявляет сенсibilизацию чаще и подходит для таких групп. Удаление металлосодержащих конструкций при документально подтвержденной сенсibilизации сопровождалось улучшением клинической картины. Для эффективного ведения данной категории пациентов требуется разработка междисциплинарных клинических рекомендаций с участием стоматологов, иммунологов, гематологов и инфекционистов.

Ключевые слова: иммунопатологические реакции, металлические стоматологические конструкции, иммунодефицитные состояния, аллергия на металлы, атопия

Sokhroкова D.✉, Sokhroкова N., Kumuk N., Kharaeva Z.
Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Immunopathological Reactions to Metals in Dental Practice: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kharaeva Z. – concept of the review, editing; Sokhroкова D. – material collection and processing, obtained data analysis, data interpretation, text writing; Sokhroкова N., Kumuk N. – material collection and processing, text processing, editing, and preparing for printing.

Funding: the study was carried out within the framework of the state assignment FZZR-2026–0003 and the internal grant No. 47. The authors did not receive financial support from the companies that produced the materials and medical equipment used in the study.

Submitted: 01.06.2026

Accepted: 17.08.2026

Contacts: dcoxpokoba@yandex.ru

Abstract

The review analyzes three blocks: immune activation by metal ions from dental alloys (innate and adaptive responses), methods for diagnosing sensitization, and the clinical features of reactions in immunocompromised patients. According to most sources, corrosion acts as the trigger: released haptens bind to proteins, initiate TLR-dependent signals (nickel, cobalt, and palladium via TLR4); gold, and mercury via TLR3) and provoke type IV hypersensitivity with increased IL-8. Some publications describe alternative mechanisms, in particular, the ability of nickel to produce an IgE-mediated type I reaction. Palladium, the second most common hapten, is associated with contact dermatitis and gingivitis; this points to heterogeneity of pathogenesis. In immunodeficiency (HIV, immunosuppressive therapy, congenital T-cell defects), standard patch tests often yield false-negative results. An alternative method (MELISA®) detects sensitization more frequently and is suitable for these groups. The removal of metal-containing restorations with documented sensitization was accompanied by clinical improvement. The effective management of such patients requires multidisciplinary clinical guidelines involving dentists, immunologists, hematologists, and infectious disease specialists.

Keywords: immunopathological reactions, metal dental frameworks, immunodeficiency states, metal allergy, atopy

■ ВВЕДЕНИЕ

Металлические стоматологические конструкции (коронки, имплантаты, брекет-системы) широко применяются в клинической практике, однако их биосовместимость остается предметом дискуссий [1, 2]. Коррозия сплавов приводит к высвобождению ионов металлов, которые формируют антигенные комплексы и запускают гиперчувствительность замедленного типа (IV тип), активируют врожденный иммунитет через TLR-зависимые пути [1–5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщение современных данных об иммунопатологических реакциях на металлические стоматологические конструкции у пациентов, оценка диагностических возможностей различных методов и определение оптимальной лечебной тактики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе подготовки обзора анализировались литературные источники, опубликованные в открытом доступе в сети Интернет. Проведен анализ рецензируемых публикаций из открытых баз PubMed, Scopus, Web of Science за период 1999–2025 гг.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Широкое применение металлических имплантатов в ортопедии и стоматологии произвело революцию в медицинских методах лечения, однако по сей день сохраняются опасения относительно их биосовместимости, возможной токсичности и иммуногенности [1]. Данная проблема приобретает особую остроту в стоматологии, где металлические конструкции (коронки, мостовидные протезы, имплантаты, ортодонтические брекеты) находятся в длительном и тесном контакте с биологическими тканями. Взаимодействия металлов с белками могут формировать антигенные комплексы, способствуя развитию гиперчувствительности замедленного типа, и обуславливать такие осложнения, как периимплантный остеолит и отторжение имплантата [1].

Традиционно титан считается золотым стандартом благодаря своей высокой биосовместимости и коррозионной стойкости [2]. Титан является ведущим материалом, используемым для дентальных имплантатов, главным образом из-за его биосовместимости, коррозионной стойкости и высокой прочности на растяжение, что, вероятно, объясняет их долгосрочную стабильность и зарегистрированные показатели приживаемости [1, 2]. Однако общепринятое предположение, что титан полностью инертен *in vivo*, в последние годы подвергается сомнению [2]. При этом диагностика усложняется тем, что некоторые пациенты испытывают аллергические или гиперчувствительные реакции после имплантации не обязательно на сам титан, а на неметаллические элементы, которые могут присутствовать в качестве следовых элементов или легирующих компонентов в дентальных имплантатах [1, 2].

С точки зрения клинической практики аллергию на имплантаты определяют как реакцию иммунного ответа, когда иммунная система организма ошибочно принимает материал, из которого изготовлены имплантаты, за враждебный патоген и атакует его [2].

Фундаментальной основой иммунопатологических реакций является процесс коррозии. Электрохимические процессы в таких металлах, как железо, титан, алюминий, кобальт, молибден, никель и хром, в постимплантационном периоде запускают высвобождение ионов и формирование продуктов износа – мельчайших частиц, отделяющихся от основного материала в процессе его использования. Эти ионы металлов и наночастицы, выделяющиеся из стоматологических конструкций, выступают в роли триггеров воспаления.

Более того, в полости рта действует сложное взаимодействие между адгезией биопленки, химическим контактом и механическим износом, которое участвует в деградации поверхности дентального имплантата, недавно охарактеризованное как *tribocorrosion* (трибокоррозия), что может определять высвобождение ионов

металлов и частиц в окружающие ткани. В некоторых исследованиях трибокоррозию также связывают с хроническими воспалениями [3].

Коррозия – неизбежная химическая реакция между полостью рта и стоматологическими сплавами, которая может привести к существенному и клинически значимому высвобождению ионов и, в свою очередь, к неблагоприятным реакциям, таким как гиперчувствительность и аллергический контактный дерматит. Была обнаружена сильная взаимосвязь между воздействием стоматологических сплавов и аллергическим контактным дерматитом, и, таким образом, зубные коронки, по-видимому, играют ключевую роль во всех перечисленных патологиях.

Высвободившиеся ионы металлов связываются с белками организма, образуя полные антигены. Ионы металлов, выделяющиеся из сплавов, являются гаптенами (полуаллергенами). Они связываются с белками в организме и тем самым изменяют структуру этих белков. Эти модифицированные белки кажутся «чужеродными» (аллергенными) для иммунной системы и, таким образом, вызывают иммунную реакцию [4, 5].

Ключевым иммунопатологическим механизмом является гиперчувствительность замедленного типа (тип IV). Гиперчувствительные реакции традиционно классифицируются на 4 типа. Гиперчувствительность IV типа особенно актуальна для аллергии на металлы и характеризуется отсроченными клеточно-опосредованными иммунными реакциями с участием клеток Лангерганса и сенсибилизированных Т-клеток памяти.

Ключевые экспериментальные данные показывают, что, подобно никелю, кобальт и палладий сильно активируют дендритные клетки *in vitro*, что проявляется в гиперпродукции IL-8 [4]. Медь и цинк, но не железо и хром индуцируют низкую, но значимую врожденную активацию [4, 5]. Как показано в экспериментах с различными TLR-трансфицированными клеточными линиями, никель, кобальт и палладий могут активировать клетки через связывание TLR4, рецептора бактериального эндотоксина [4]. Это открытие имеет фундаментальное значение, так как объясняет, почему металлы могут вызывать мощный иммунный ответ даже в стерильных условиях.

Исследования также выявили активацию и других TLR [4]. Золото и в меньшей степени ртуть вызывают отчетливую активацию и созревание дендритных клеток [4, 5]. Оба металла индуцировали продукцию IL-8 дендритными клетками, хотя и в меньшей степени, чем никель, кобальт и палладий. Важно отметить, что при изучении реакции на золото в TLR-трансфицированных клеточных линиях было показано, что в процесс вовлечено связывание TLR3, а не TLR4. TLR3 является (внутриклеточным) рецептором для dsRNA, связанного с вирусной инфекцией [4].

Кроме того, было обнаружено, что человеческие кератиноциты, а также клеточные линии кератиноцитов, полученные из кожи или десны, экспрессируют функциональный TLR3, но не TLR4, 5, 7/8 или 9. Действительно, золото индуцировало значительную продукцию IL-8 кератиноцитами. Также ртуть, медь и никель активировали кератиноциты [4–6].

У пациентов, у которых развилась сенсибилизация к металлу или акрилату, иммунная система реагирует на повторный контакт с этим аллергеном иммунной активацией (TH1-доминантное воспаление). Высвобождение цитокинов из активированных Т-клеток может вызывать местное воспаление тканей, системные симптомы или отторжение имплантата.

В этом контексте важно понимать, что, хотя большинство имплантатов изготавливается из коммерчески чистого титана Grade 4 (UNS R50700 – титан с небольшими примесями кислорода (до 0,40%), железа (до 0,50%), углерода (до 0,08%), азота (до 0,05%), водорода (до 0,015%)) или иных титановых сплавов, они содержат следовые элементы, такие как никель и хром. Несмотря на то, что концентрации следовых элементов минимальны, они могут действовать как мощные аллергены у sensibilized лиц [5].

Уровень понимания металл-индуцированных реакций значительно расширился за последние годы [6]. Сенсибилизация к металлам аналогична другим аллергическим процессам. Металлы способны напрямую активировать врожденную иммунную систему, что делает их «своими» триггерами для последующего развития адаптивного иммунитета.

Активация врожденных иммунных клеток металлами, в частности дендритных клеток, может индуцировать воспаление и в итоге адаптивные иммунные реакции на эти металлы. Для активации дендритные клетки получают «сигналы опасности», которые обычно подаются микроорганизмами, но могут имитироваться металлами, такими как никель. Важными рецепторами для таких «сигналов опасности» являются Toll-подобные рецепторы (TLR), которые экспрессируются на дендритных клетках и других клетках врожденного иммунитета [5, 6].

Никель занимает особое место среди металлов-аллергенов. Аллергия на никель может быть повсеместной из-за множества механизмов иммунного ответа. Хотя наиболее частой реакцией на металлы является иммунный ответ IV типа, некоторые металлы, включая платину, а иногда и никель, могут также вызывать опосредованный IgE-ответ I типа. Таким образом, никель способен индуцировать как классический Т-клеточный ответ (IV тип), так и в некоторых случаях IgE-опосредованную реакцию немедленного типа (I тип), что имеет огромное клиническое значение, особенно у пациентов с атопией.

Иммунодефицитные состояния (первичные, вторичные при ВИЧ-инфекции, ятрогенные на фоне иммуносупрессивной терапии) могут кардинально изменять классическую картину гиперчувствительности к металлам [5, 6]. Сенсибилизация к металлам сходна с другими аллергическими процессами: она запускается врожденными реакциями, которые затем облегчают аллергическое праймирование. При иммунодефиците этот каскад может нарушаться на разных этапах – от презентации антигена до эффекторной функции Т-клеток [6].

Одним из наиболее интригующих аспектов является различная иммунная реакция на металлы в зависимости от пути воздействия. Воздействие металла через полость рта может привести к развитию толерантности, в то время как контакт через кожу (например, при пирсинге) запускает путь сенсибилизации [6].

Этот феномен объясняется уникальной иммунологической особенностью слизистой оболочки полости рта. Поскольку полость рта является основным входом для чужеродных антигенов (патогенов, пищи и т. д.), здесь преобладают механизмы, направленные на формирование толерантности [6]. Однако эта толерантность может быть нарушена при наличии таких факторов, как генетическая предрасположенность, иммунодефицит или атопия, что приводит к развитию патологических реакций.

В различных исследованиях изучаются механизмы, посредством которых металлы, применяемые в стоматологии, могут вызывать раздражение, воспаление

или аллергию. Кроме того, рассматривается вопрос о том, почему некоторые металлы, такие как никель, известны как сильные сенсибилизаторы, в то время как другие редко вызывают аллергию. Это понимание имеет решающее значение для разработки стратегий профилактики и лечения [6, 7].

Палладий занимает второе место по распространенности в качестве гаптена, вызывающего аллергический контактный дерматит (АКД), уступая лишь никелю. Эпидемиологические исследования показали, что палладий (Pd) является гаптеном с наибольшей распространенностью в патогенезе контактного дерматита после никеля (Ni). Палладий широко применяется в коронках и мостовидных протезах в стоматологии, а также в ювелирных изделиях. В недавних исследованиях указывалось на рост числа случаев аллергических реакций на палладий у пациентов с дерматитом и стоматологическими заболеваниями [7].

Ключевой проблемой является то, что коррозия является неизбежной химической реакцией между средой полости рта и зубными сплавами, что может привести к существенному и клинически значимому высвобождению ионов и, в свою очередь, к неблагоприятным реакциям, таким как гиперчувствительность и АКД. Была обнаружена сильная взаимосвязь между воздействием стоматологических сплавов и хроническим контактным дерматитом; таким образом, зубные коронки, по-видимому, играют ключевую роль [7, 8].

Гингивит, не связанный с зубным налетом, был ассоциирован с наличием стоматологических сплавов на основе палладия, а также с положительными результатами кожных проб на палладий и анализов *in vitro*. В совокупности у участников со стоматологическими сплавами на основе палладия наблюдалась повышенная реактивность кожных проб на палладий ($p < 0,05$) и лимфопролиферация ($p < 0,05$). Однако у большинства пациентов с заболеваниями полости рта не было выявлено положительных результатов кожных проб или признаков специфической иммунореактивности *in vitro*, что указывает на местные токсические реакции или участие врожденного иммунитета [7].

В биологических экспериментах мыши с аллергией на палладий были созданы путем 2 сенсибилизаций PdCl_2 , а также раствора липополисахарида в кожу заушной области с последующим однократным воздействием палладия на слизистую оболочку щеки. Через 5 суток после воздействия гистологически наблюдались значительный отек и патологические изменения, а в аллергической слизистой оболочке полости рта накапливались CD4-позитивные Т-клетки, продуцирующие высокие уровни цитокинов типа Т-хелперов 2. Такой подход показал, что в механизме внутриротовой контактной аллергии на металл (если аллергия была индуцирована палладием) может участвовать популяция Т-клеток, специфичных к палладию, с тенденцией к ответу типа Th2 [7, 8].

Хром (Cr), кобальт (Co) и никель-хром-кобальтовые (Ni-Cr-Co) сплавы все чаще вытесняют драгоценные металлы в стоматологии в основном из-за экономических факторов. В стоматологии сплавы драгоценных металлов, главным образом из-за экономических факторов, все чаще заменяются альтернативами, содержащими сплавы Ni-Cr-Co. Существуют сообщения, в которых представлены и обсуждаются реакции гиперчувствительности на сплавы Ni-Cr-Co. Сообщаемые реакции варьируются от контактного стоматита слизистой оболочки до генерализованного дерматита без каких-либо реакций со стороны слизистой оболочки полости рта [9].

В масштабном ретроспективном исследовании принял участие 331 пациент с синдромом жжения во рту, лихеноидной реакцией тканей, хейлитом, стоматитом, гингивитом, орофациальным гранулематозом, периоральным дерматитом и рецидивирующим афтозным стоматитом. Положительные результаты патч-тестов были выявлены у 148 из 331 пациента, причем у 90 пациентов было 2 или более различных симптома. Аллергенами с наибольшей скоростью положительной реакции оказались дицианоаурат калия, сульфат никеля и тиосульфат золота-натрия [10, 11].

Важно отметить, что наиболее распространенными положительными реакциями, наблюдаемыми у пациентов, прошедших патч-тестирование с помощью серии стоматологических скрининговых тестов, были реакции на металлы. 15% пациентов имели положительную реакцию на никель, 13% – на аммонированную ртуть, 10% – на ртуть и 8% – на золото [12].

Особую группу интереса представляют пациенты с оральными лихеноидными поражениями (ОЛП). В ином исследовании 118 пациентам с ОЛП, топографически связанными с зубными пломбами, были проведены аппликационные кожные пробы (АП) для выявления контактной аллергии на пломбировочные материалы. У 80 (67,8%) пациентов были выявлены положительные реакции на металлы, входящие в состав стоматологических пломбировочных материалов: 76 реакций на различные соединения ртути, 4 – на натрия ауротиосульфат, 3 – на хлорид олова и 2 – на нитрат серебра.

Крайне значимым для клинической практики является наблюдение, что замена зубных пломб была выполнена у 62/80 пациентов с положительными АП и у 15/38 пациентов с отрицательными АП. Полное заживление ОЛП после среднего периода наблюдения, составившего 16 месяцев, было отмечено у 28 из 62 (45,2%) пациентов с положительными АП и у 3 из 15 (20%) пациентов с отрицательными АП. Таким образом, удаление причинного материала приводит к полному заживлению почти у половины пациентов с подтвержденной сенсibilизацией [13].

Альтернативным подходом является *in vitro* MELISA®-тест. Признано, что факторы окружающей среды служат причиной возрастающей частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний. Помимо внешних загрязнителей, ионы металлов, высвобождающиеся из зубных реставраций или других имплантатов в организме, могут вызывать воспаление у предрасположенных лиц.

В связи с увеличением использования металлических имплантатов в медицине и стоматологии важно располагать надлежащим инструментом для диагностики металлической аллергии у предрасположенных лиц. После никеля золото в настоящее время является вторым по частоте сенсibilизатором. Наряду с аппликационной пробой обсуждается оптимизированный коммерчески доступный тест трансформации лимфоцитов *in vitro* (MELISA).

Согласованность 2 тестов была хорошей, но MELISA выявлял больше случаев металлической аллергии, чем аппликационная проба. Удаление несовместимого стоматологического материала (RID) привело к долгосрочному улучшению здоровья у большинства пациентов. *In vivo* ионы металлов активируют Т-клетки, инициируя системное воспаление, которое через цитокины воздействует на головной мозг и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось.

Факторы окружающей среды также признаны причиной возрастающей частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний. В дополнение к внешним загрязнителям,

ионы металлов, высвобождающиеся из зубных реставраций или других имплантатов в организме, могут вызывать воспаление у предрасположенных лиц. При иммунодефиците эта восприимчивость (susceptibility) может парадоксальным образом сочетаться со сниженной способностью к формированию классического отсроченного ответа IV типа, что затрудняет диагностику [14].

В масштабном ретроспективном исследовании, охватившем 169 834 пациента, тестированных в Германии, Австрии и Швейцарии в период с 2005 по 2019 г., было установлено, что аллергический контактный стоматит на стоматологические материалы встречается редко. При этом у женщин отмечались более высокие показатели сенсибилизации к таким металлам, как никель, палладий и амальгама, а также к (мет)акрилатам, прополису и перуанскому бальзаму. У мужчин самые высокие показатели сенсибилизации были зарегистрированы для прополиса и амальгамы, но не для (мет)акрилатов [15].

В другом исследовании подтверждается, что оптимизированный тест LTT-MELISA является клинически полезным и надежным инструментом для выявления и мониторинга сенсибилизации к металлам у симптоматичных лиц, подвергающихся воздействию металлов. MELISA® позиционируется как первый и единственный научно валидированный анализ крови на аллергию к металлам, разработанный для одно-временного скрининга большого количества антигенов и металлов, включая различные соединения ртути, никель, свинец, серебро, титан, марганец и бериллий [16, 17].

Патогенетически связь атопии с металл-индуцированными реакциями может быть опосредована через TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин). Аллергия на металлы опосредует развитие красного плоского лишая полости рта через сигнальный путь TSLP-TSLPR (TSLP и его рецептор). TSLP является ключевым цитокином, запускающим Th2-ответ при атопическом дерматите, и его активация металлами объясняет, почему у атопиков часто развиваются пероральные лихеноидные реакции [18].

Другую группу интереса составляют пациенты, страдающие вторичными иммунодефицитами. Вопрос о противопоказаниях к дентальной имплантации при ВИЧ остается дискуссионным. При контролируемой вирусной нагрузке и достаточном уровне CD4+ лимфоцитов имплантация возможна, однако требует особого мониторинга [19, 20].

Лонгитюдное исследование подтверждает, что выживаемость дентальных имплантатов у ВИЧ-инфицированных лиц с хорошим иммунным статусом сопоставима с таковой у здоровых людей, но частота периимплантита может быть выше.

Одной из проблем является то, что классические кожные патч-тесты у пациентов с ВИЧ и низким уровнем CD4+ могут давать ложноотрицательные результаты из-за недостаточности Т-клеточного ответа [21, 22].

Пациенты после трансплантации органов, получающие хроническую иммуносупрессивную терапию (ингибиторы кальциневрина, антиметаболиты, глюкокортикоиды), представляют собой группу риска в связи с возможным влиянием на остеоинтеграцию и иммунные реакции на металлы. При соблюдении протоколов профилактики инфекционных осложнений дентальная имплантация остается возможной [23].

Было установлено, что иммуносупрессия замедляет формирование костной ткани вокруг имплантатов, но после отмены препаратов процесс нормализуется. Глюкокортикоиды, часто используемые при иммуносупрессии, могут негативно влиять на остеоинтеграцию, но данные противоречивы [24, 25].

Первичные иммунодефициты встречаются редко, однако представляют интерес для понимания фундаментальных механизмов, которые следует учесть при протезировании. К сожалению, систематические исследования в этой области отсутствуют или не дают полную картину ввиду частой коморбидности и иных сложностей у подобных пациентов, а имеющиеся данные ограничены клиническими случаями.

У пациентов с первичными дефектами Т-клеточного звена (например, синдром Ди Джорджи) классические реакции гиперчувствительности IV типа могут отсутствовать, что не исключает развития токсических или врожденных воспалительных реакций на металлы [26].

Атопический статус (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) традиционно ассоциируется с IgE-опосредованными реакциями I типа. Однако в последние годы накапливаются данные о том, что у атопиков чаще встречаются и контактные аллергии на металлы, причем с более тяжелым клиническим течением.

В отдельном клиническом случае описано, как у пациентки подросткового возраста с атопией в анамнезе после установки брекетов развился выраженный гингивит, регрессировавший после удаления конструкций. В другом сообщении зафиксирован хейлит у ребенка из-за никелевых коронок, где пациент с атопическим дерматитом в анамнезе дал положительную реакцию на никель при патч-тестировании [27, 28].

Особого внимания заслуживают случаи системных проявлений, которые могут быть пропущены у пациентов с измененным иммунным статусом. В ином клиническом случае описан тяжелый отек гортани у пациента с аллергией на никель: у пациента с известной сенсибилизацией к никелю после установки коронки развился отек гортани, потребовавший неотложной помощи [29].

Многообразные гематологические изменения также были задокументированы в различных работах. У пациентов были описаны развитие лейкопении после установки титановых имплантатов, снижение лейкоцитов из-за коронки из Ni-Cr-сплава. Был также опубликован случай развития контактного мукозита из-за никеля даже при отрицательном патч-тесте, что иллюстрирует проблему вероятности ложноотрицательных патч-тестов у пациентов с дефектами иммунной системы [30–32].

У генетически предрасположенных лиц ионные выбросы из дентальных имплантатов могут выступать в роли адъювантов, запуская системные аутоиммунные проявления. Наиболее часто сенсибилизация развивается к никелю, затем к неорганической ртути, золоту, кадмию и палладию. У пациентов с синдромом хронической усталости (СХУ) зафиксирован повышенный иммунный ответ на ртуть, фенилртуть и золото по сравнению со здоровыми людьми. При идентификации таких патологий удаление металлических реставраций у сенсибилизированных пациентов привело к долгосрочному улучшению здоровья у 76% исследованных пациентов [33, 34].

Хроническое воспаление, вызванное ионами металлов, может лежать в основе синдрома хронической усталости, фибромиалгии и ASIA-синдрома. У 5 пациентов с фибромиалгией была подтверждена сенсибилизация к металлам из стоматологических конструкций; после удаления этих материалов все пациенты сообщили о долгосрочном улучшении состояния [35].

При диагностике гиперчувствительности к титану тест MELISA® выявляет больше случаев аллергии, чем стандартный патч-тест [36]. Этот метод валидирован для выявления сенсибилизации к титану, никелю, золоту, ртути и другим металлам. При этом

никель и золото являются наиболее частыми сенсibilizаторами среди упомянутых стоматологических материалов [37, 38].

Клинически значимая смешанная аллергия немедленного и замедленного типа на ионы металлов подтверждена прямой корреляцией между результатами патч-тестов и лабораторными тестами *in vitro*, в частности реакцией аллерген-индуцированного повреждения лейкоцитов и определением специфических IgE-антител [38, 39].

У пациентов с СХУ и фибромиалгией сенсibilизация к металлам встречается значительно чаще, чем в общей популяции. При этом стандартные патч-тесты нередко дают ложноотрицательные результаты, особенно при отсутствии кожных проявлений.

Диагностика с помощью лимфоцитарного теста MELISA® позволяет выявить сенсibilизацию даже в таких случаях, а удаление металлических конструкций, к которым подтверждена сенсibilизация, приводит к стойкому регрессу системных симптомов (усталость, артралгии, «мозговой туман») у большинства пациентов. В ряде случаев удается добиться даже полной ремиссии аутоиммунopodobных проявлений [38–40].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Металлические стоматологические конструкции у пациентов с иммунодефицитом и атопией вызывают не только местные, но и системные реакции, которые легко пропустить при стандартной диагностике. Классические патч-тесты при ВИЧ, иммуносупрессии или первичных дефектах Т-клеток нередко дают ложноотрицательные результаты, что усложняет подбор схемы ведения таких пациентов.

Однако лабораторные методы, в частности лимфоцитарный тест MELISA®, позволяют выявить сенсibilизацию даже у иммунокомпрометированных пациентов. Более того, удаление проблемных конструкций у таких пациентов и замена материалов приводят к стойкому регрессу симптомов, что подтверждает клиническую значимость правильной диагностики.

В связи с этим стандартные алгоритмы ведения пациентов перед протезированием иммунокомпрометированных лиц не применимы ввиду особенностей тканевого ответа данной категории пациентов. Будущие исследования следует направить на разработку междисциплинарных протоколов с участием как стоматологов, так и иммунологов, а в некоторых случаях рекомендовано привлечение гематологов и врачей-инфекционистов. Решение этой задачи позволит снизить риск тяжелых осложнений у наиболее уязвимых групп пациентов и позволит им в должной мере получить адекватную стоматологическую помощь.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Szczesny G., Kopec M., Kowalewski Z.L. Toxicity, Irritation, and Allergy of Metal Implants: Historical Perspective and Modern Solutions. *Coatings*. 2025;15(3):361. doi: 10.3390/coatings15030361
2. Critical summary: Non-titanium metal hypersensitivity in dental implant recipients. *Faculty Dental Journal*. 2025;16(4). doi: 10.1308/rcsfdj.2025.36
3. Di Spirito F., et al. Inflammatory, Reactive, and Hypersensitivity Lesions Potentially Due to Metal Nanoparticles from Dental Implants and Supported Restorations: An Umbrella Review. *Applied Sciences*. 2022;12(21):11208. doi: 10.3390/app122111208
4. Rachmawati D., von Blomberg B.M.E., Kleverlaan C.J., Scheper R.J., van Hoogstraten I.M.W. Immunostimulatory capacity of dental casting alloys on endotoxin responsiveness. *J Prosthet Dent*. 2017;117(5):677–684. doi: 10.1016/j.prosdent.2016.08.013

5. IMD Berlin. Dentistry/Implantology: Metal allergy – symptoms and diagnostics. URL: <https://www.imd-berlin.de/en/special-areas-of-competence/lymphocyte-transformation-test-ltt/ltt-allergy-testing/dentistry/-/implantology>.
6. Bernstein J.A., Keller L., Pacheco K. Updates in Metal Allergy: A Review of New Pathways of Sensitization, Exposure, and Treatment. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2025;25:10. doi: 10.1007/s11882-025-01209-6
7. Nasu K., Naruse T., Yanamoto S., et al. Type IVb Hypersensitivity Reaction in the Novel Murine Model of Palladium-Induced Intraoral Allergic Contact Mucositis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3137. doi: 10.3390/ijms24043137
8. Muris J., Feilzer A.J., Kleverlaan C.J., et al. Palladium-based dental alloys are associated with oral disease and palladium-induced immune responses. *Contact Dermatitis*. 2014;71(2):82–91. doi: 10.1111/cod.12238
9. Grosgeat B., Vaicelyte A., Gauthier R., Janssen C., Le Borgne M. Toxicological Risks of the Cobalt–Chromium Alloys in Dentistry: A Systematic Review. *Materials*. 2022;15(17):5801. doi: 10.3390/ma15175801
10. Thomas P., Summer B., Sander C.A., Przybilla B., Thomas M., Naumann T. Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the peri-implantar tissue. *Allergy*. 2000;55(10):969–972. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00619.x
11. Torgerson R.R., Davis M.D., Bruce A.J., Farmer S.A., Rogers R.S. 3rd. Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):315–321. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.017
12. Kirshen C., Pratt M. Dental Allergic Contact Dermatitis: An Interesting Case Series and Review of the Literature. *Dermatitis*. 2012;23(5). doi: 10.1097/DER.0b013e31826e4567
13. Laine J., Kalimo K., Happonen R.P. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis*. 1997;36(3):141–146. doi: 10.1111/j.1600-0536.1997.tb00396.x
14. Yaqob A., Danersund A., Stejskal V.D., Lindvall A., Hudecek R., Lindh U. Metal-specific lymphocyte reactivity is downregulated after dental metal replacement. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27(1–2):189–197.
15. Contact allergies to dental material. *British Journal of Dermatology*. 2024;190(6):e66. doi: 10.1093/bjd/ljae160
16. Valentine-Thon E., et al. LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro Endocrinology Letters*. 2006;27(Suppl 1):17–24. PMID: 17261998
17. Biophage Pharma Signs an Exclusive Licensing Agreement with Melisa Diagnostics Ltd. Applied Clinical Trials Online. 2006 Mar 6. URL: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/biophage-pharma-signs-exclusive-licensing-agreement-melisa-diagnostics-ltd>.
18. Yunizar M.F., Watanabe M., Liu L., Minami N., Ichikawa T. Metal Allergy Mediates the Development of Oral Lichen Planus via TSLP-TSLPR Signaling. *J Clin Med*. 2022;11(3):519. doi: 10.3390/jcm11030519
19. Nagaraj K.R., Savadi R. Prosthodontic Management of HIV/AIDS Subjects: An Overview. *J Indian Prosthodont Soc*. 2013;13(4):393–399. doi: 10.1007/s13191-012-0232-8
20. Barros A.W.P., Sales P.H.D.H., Feitosa L.S.G., Carvalho A.A.T., Leão J.C. Is HIV positive a risk factor or contraindication in dental implant therapy? *AIDS*. 2023;37(13):2100–2101. doi: 10.1097/QAD.0000000000003669
21. Neumeier T.T., Reddy M., Geurs N., Hill J., Neumeier H. Longitudinal Study of Dental Implants in HIV-Positive Patients. *J Prosthodont*. 2022;31(2):115–120. doi: 10.1111/jopr.13421
22. Yang Y., Yu F., Fei Y., Dong G., Cao P., Liu Y. Immune indices and oral health in patients infected with the human immunodeficiency virus. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):1009. doi: 10.1186/s12903-023-03752-y
23. Radzewski R., Osmla K. The Use of Dental Implants in Organ Transplant Patients Undergoing Immunosuppressive Therapy: An Overview of Publications. *Implant Dent*. 2016;25(4):541–546. doi: 10.1097/ID.0000000000000417
24. Duarte P.M., Nogueira Filho G.R., Sallum E.A., de Toledo S., Sallum A.W., Nociti Júnior F.H. The effect of an immunosuppressive therapy and its withdrawal on bone healing around titanium implants. A histometric study in rabbits. *J Periodontol*. 2001;72(10):1391–1397. doi: 10.1902/jop.2001.72.10.1391
25. Luo J.D., Miller C., Jirjis T., Nasir M., Sharma D. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the osteogenic activity in osseointegration: a systematic review. *Int J Implant Dent*. 2018;4(1):30. doi: 10.1186/s40729-018-0141-7
26. Mühlhofer H.M., Pohlig F., Kanz K.G., et al. Prosthetic joint infection development of an evidence-based diagnostic algorithm. *Eur J Med Res*. 2017;22(1):8. doi: 10.1186/s40001-017-0245-1
27. Stewart C.W., Hammond C.M., Godat M.S., Lew D.B. Delayed Severe Gingivitis After Placement of Orthodontic Braces in an Atopic Teenager: A Case Report and Literature Review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2023;36(2):46–49. doi: 10.1089/ped.2022.0093
28. Zeng Q., Wang S., Cheng L., Mu J., Yang J., Zhou H. Allergic contact cheilitis caused by nickel from stainless steel crowns in primary molars: An easily overlooked intraoral allergen in children? *Contact Dermatitis*. 2023;89(6):505–507. doi: 10.1111/cod.14413
29. Buyukozturk S., Gelinck A., Demirtürk M., et al. Nickel dental alloys can induce laryngeal edema attacks: a case report. *J Dermatol*. 2013;40(9):740–742. doi: 10.1111/1346-8138.12210
30. Karaky A.A., Sawair F., Tamimi Z., Hassona Y. Dental implants in a patient with suspected leucocyte adhesion deficiency. *BMJ Case Reports*. 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-220975
31. Arakelyan M., Spagnuolo G., Iaculli F., et al. Minimization of Adverse Effects Associated with Dental Alloys. *Materials (Basel)*. 2022;15(21):7476. doi: 10.3390/ma15217476
32. Lyzak W.A., Flaitz C.M., McGuckin R.S., Eichmiller F., Brown R.S. Diagnosis and treatment of an oral base-metal contact lesion following negative dermatologic patch tests. *Ann Allergy*. 1994;73(2):161–165.
33. Dotan A., Shoenfeld Y. Metals in Dental Implants as a Trigger of Autoimmunity. In: *Autoimmune Disorders: Adjuvants and Other Risk Factors in Pathogenesis*. Wiley. 2024:337–340. doi: 10.1002/9781119858430.ch26
34. Stejskal V., Danersund A., Lindvall A., et al. Metal-specific lymphocytes: Biomarkers of sensitivity in man. *Neuro Endocrinology Letters*. 1999;20:289–298.
35. Stejskal V. Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms: diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(12):753–758.
36. Müller-Heupt L.K., Schiegnitz E., Kaya S., Jacobi-Gresser E., Kämmerer P.W., Al-Nawas B. Diagnostic tests for titanium hypersensitivity in implant dentistry: a systematic review of the literature. *Int J Implant Dent*. 2022;8(1):29. doi: 10.1186/s40729-022-00428-0
37. Goutam M., Giriya pura C., Mishra S.K., Gupta S. Titanium allergy: a literature review. *Indian J Dermatol*. 2014;59(6):630. doi: 10.4103/0019-5154.143526
38. Stejskal V., Hudecek R., Stejskal J., Sterzl I. Diagnosis and treatment of metal-induced side-effects. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006;27 Suppl 1:7–16.
39. Karpuk I.Y. Clinical value of the slowed-down and immediate allergy to metal inclusions in an oral cavity. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2014;2:34–42. (in Russian)
40. Stejskal V. Updates in Metal Allergy: A Review of New Pathways of Sensitization, Exposure, and Treatment. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2025;25(1):10. doi: 10.1007/s11882-025-01209-6



Лукава Л.Д.¹✉, Шогенова М.С.²

¹ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

² Центр аллергологии и иммунологии, Нальчик, Россия

Синдром гипериммуноглобулинемии E (синдром Иова), обусловленный мутацией V637M в гене STAT3: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лукава Л.Д. – концепция статьи, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, одобрение окончательного варианта статьи для опубликования; Шогенова М.С. – предоставление данных, одобрение окончательного варианта статьи для опубликования.

Финансирование: исследования были проведены при поддержке программы «Приоритет-2030» в Кабардино-Балкарском государственном университете имени Х.М. Бербекова.

Подана: 15.05.2026

Принята: 17.08.2026

Контакты: profi.lukava@mail.ru

Резюме

Введение. Синдром гипериммуноглобулинемии E (HIES) – редкое первичное иммунодефицитное состояние, чаще всего связанное с доминантно-негативными мутациями в гене STAT3. Клиническая картина включает рецидивирующие стафилококковые инфекции, хроническую экзему и значительное повышение IgE.

Цель. Представить клинический случай пациентки с верифицированной мутацией V637M в STAT3 и обсудить современные подходы к диагностике и лечению.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентки 9 лет, находившейся на лечении в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава КБР. Выполнены общеклинические, иммунологические, бактериологические, инструментальные и молекулярно-генетические исследования.

Результаты. У пациентки с первых месяцев жизни отмечались тяжелые рецидивирующие стафилококковые инфекции (сепсис, карбункул, лимфаденит), спонтанный пневмоторакс, киста легкого, упорная экзема. Уровень сывороточного IgE достигал 3311 МЕ/мл, отмечена выраженная эозинофилия (34%). Генетическое исследование выявило гетерозиготную миссенс-мутацию V637M в SH2-домене STAT3. На фоне регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами, антибактериальной и местной терапии достигнута клиническая стабилизация. Рекомендована таргетная терапия дупилумабом.

Заключение. Своевременная генетическая верификация и комплексная терапия позволяют добиться контроля за течением заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации лечения, включая оценку эффективности дупилумаба и определение показаний к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: синдром гипериммуноглобулинемии E, синдром Иова, STAT3, мутация V637M, первичный иммунодефицит, Th17-клетки, дупилумаб

Lukava L.¹✉, Shogenova M.²

¹ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

² Center for Allergology and Immunology, Nalchik, Russia

Hyperimmunoglobulin E Syndrome (Job's Syndrome) Caused by the V637M Mutation in the STAT3 Gene: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Lukava L. – substantial contribution to the study concept and design, data analysis and interpretation, text drafting, final approval of the version to be published; Shogenova M. – data providing, final approval of the version to be published.

Funding: the research was conducted with the support of the Priority-2030 program at the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov.

Submitted: 15.05.2026

Accepted: 17.08.2026

Contacts: profi.lukava@mail.ru

Abstract

Introduction. Hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES) is a rare primary immunodeficiency most commonly associated with dominant-negative mutations in the STAT3 gene. The clinical triad includes recurrent staphylococcal infections, chronic eczema, and elevated serum IgE levels.

Purpose. To present a case report of a patient with confirmed V637M mutation in STAT3 and to discuss current diagnostic and treatment approaches.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of a 9-year-old female patient treated in the Center for Allergology and Immunology (Nalchik, Russia) was performed. Clinical, immunological, bacteriological, instrumental and molecular genetic investigations were carried out.

Results. Since the first months of life, the patient suffered from severe recurrent staphylococcal infections (sepsis, carbuncle, lymphadenitis), spontaneous pneumothorax, lung cyst, and persistent eczema. Serum IgE level reached 3311 IU/mL, and marked eosinophilia (34%) was observed. Genetic testing revealed a heterozygous missense mutation V637M in the SH2 domain of STAT3. Regular immunoglobulin replacement therapy, antibacterial and topical treatment resulted in clinical stabilisation. Targeted therapy with dupilumab for severe atopic dermatitis was recommended.

Conclusion. Timely genetic verification and comprehensive therapy allow achieving disease control. Further research is needed to optimize treatment, including evaluation of dupilumab efficacy and indications for hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: hyperimmunoglobulin E syndrome, Job's syndrome, STAT3, V637M mutation, primary immunodeficiency, Th17 cells, dupilumab

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром гипериммуноглобулинемии E (hyper-IgE syndrome, HIES), впервые описанный как синдром Иова в 1966 году, представляет собой редкое первичное

иммунодефицитное состояние, характеризующееся классической триадой: рецидивирующие стафилококковые инфекции кожи и легких, хроническая экзема и высокий уровень сывороточного иммуноглобулина Е (IgE) [1, 2]. Большинство случаев аутосомно-доминантного HIES связано с гетерозиготными мутациями в гене STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), расположенном на хромосоме 17q21 [3]. Белок STAT3 является ключевым транскрипционным фактором, опосредующим сигналы от многих цитокинов и факторов роста. Особое значение имеет его роль в дифференцировке Т-хелперов 17 (Th17), которые через продукцию интерлейкинов IL-17 и IL-22 обеспечивают защиту от внеклеточных бактерий (особенно *Staphylococcus aureus*) и грибов рода *Candida* [4]. Мутации в гене STAT3 при HIES, как правило, являются миссенс-мутациями с доминантно-негативным эффектом, нарушающими фосфорилирование, димеризацию или ДНК-связывающую активность белка. В данной работе мы описываем клинический случай пациентки с классической картиной HIES и подтвержденной мутацией V637M в SH2-домене STAT3, а также анализируем молекулярные механизмы и современные терапевтические стратегии.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить клинический случай пациентки 9 лет с аутосомно-доминантным синдромом гипериммуноглобулинемии Е, вызванным гетерозиготной миссенс-мутацией V637M в гене STAT3, и обсудить патогенетические механизмы, подходы к диагностике и лечению данного первичного иммунодефицита.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка и методы

Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки А. 9 лет, проживающей в Республике Ингушетия, которая поступила в ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» (ЦАиИ) Минздрава КБР. Изучены анамнестические данные, результаты физикального, лабораторного (общий и биохимический анализы крови, иммунограмма с определением IgE, IgG, IgM, IgA, бактериологическое исследование крови и мочи) и инструментального обследования (ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек, лимфоузлов), а также данные молекулярно-генетического анализа (секвенирование гена STAT3).

Анамнез жизни и заболевания

Ребенок от первой беременности, протекавшей с токсокозом, угрозой прерывания, двумя эпизодами ОРВИ (на 12-й и 21–22-й неделях), хронической внутриутробной гипоксией плода и фетоплацентарной недостаточностью. Роды срочные, вес при рождении 3290 г, оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. Вакцинирована БЦЖ в роддоме. Из родильного дома переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом «перинатальное поражение ЦНС. Атопический дерматит».

С первых месяцев жизни у девочки отмечались тяжелые рецидивирующие инфекции и различные патологические состояния: в возрасте 2 месяцев (сентябрь 2016 г.) – стафилококковый сепсис; в 4 месяца (ноябрь 2016 г.) – операция по поводу кисты языка, диагностированы врожденный порок сердца (открытое овальное окно, недостаточность аортального клапана), анемия, врожденный стридор, внутриутробная ЦМВ-инфекция; в 5 месяцев (декабрь 2016 г.) – повторный стафилококковый сепсис; в 9 месяцев (апрель 2017 г.) – карбункул шеи; в 1 год 4 месяца

(ноябрь 2017 г. – январь 2018 г.) – госпитализация по поводу подчелюстного и шейного лимфаденита, спонтанного пневмоторакса справа, гидроперикарда (6–7 мм), кисты правого легкого, тяжелого атопического дерматита.

В июне 2018 г. пациентка была госпитализирована в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, где впервые был установлен диагноз «первичный иммунодефицит. Синдром гипериммуноглобулинемии Е» и назначена заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Регулярные инфузии ВВИГ проводились до марта 2022 г. в федеральной клинике, затем по месту жительства в Республике Ингушетия. В течение трех месяцев (июнь – август 2025 г.) девочка не получала ВВИГ из-за нахождения у матери, не придерживавшейся схемы лечения, что привело к выраженному обострению кожного процесса. Последняя инфузия ВВИГ за неделю до обращения в ЦАиИ была проведена в дозе 5 г (вместо необходимых 10 г) из-за отсутствия препарата в регионе.

Физикальное обследование при поступлении

Общее состояние тяжелое. Сознание ясное. Температура тела 36,5 °С. Рост 138 см, вес 33 кг. Кожные покровы сухие. Патологический процесс распространенный, симметричный, локализован на волосистой части головы, лице, шее, верхних и нижних конечностях, туловище, в паховых складках. На волосистой части головы – очаги эритемы, покрытые множественными желтыми корками, участки мокнутия с серозным отделяемым. На коже лица, шеи, туловища и конечностей – очаги сливающейся эритемы застойно-розового цвета, местами покрытые желтоватыми чешуйками и корками. На шее и верхней части туловища – резко выраженная инфильтрация, складчатость кожи, множественные расчесы. В области локтевых и подколенных сгибов – лихенификация, расчесы и кровянистые корки. Периферические лимфатические узлы (подчелюстные, заднешейные) размерами 0,5–1 см, безболезненные, не спаяны. Дыхательная система: грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно – коробочный оттенок, аускультативно – везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Сердечно-сосудистая система: границы сердца в пределах нормы, тоны звучные, ритм правильный, ЧСС 84 в минуту, АД 90/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край острый, плотный. Симптом Пастернацкого отрицательный. Неврологический статус без очаговой симптоматики.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований

Общий анализ крови: лейкоциты $20,0 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы 34%, СОЭ 22 мм/ч. Биохимический анализ крови: показатели в пределах референсных значений.

Серологические маркеры (RW, HBsAg, anti-HCV, антитела к ВИЧ): отрицательные.

Иммунологическое обследование: общий IgE – 3311 МЕ/мл, IgM – 1,5 г/л, IgG – 16 г/л, IgA – 1,2 г/л.

Бактериологическое исследование крови: обнаружен *Staphylococcus aureus*, чувствительный к цефалоспорином, оксациллину, гентамицину, рифампицину, фузидину, офлоксацину, доксициклину.

Общий анализ мочи и посев на бактериурию: без патологии.

Молекулярно-генетическое исследование: выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в гене STAT3 – замена валина на метионин в 637-й позиции белка (V637M), локализованная в SH2-домене; нуклеотидная замена GTG→ATG.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 110–120 в минуту, нормальная электрическая ось сердца.

УЗИ органов брюшной полости: незначительно выраженные диффузные изменения паренхимы печени, застойный желчный пузырь.

УЗИ почек: без структурной патологии.

УЗИ лимфоузлов: эхо-признаки двустороннего шейного, подмышечного и пахового лимфаденита без деструкции.

Консультация дерматолога: атопический дерматит, детская стадия, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, тяжелое течение, обострение. Индекс SCORAD>60. Осложнен вторичной грибково-бактериальной инфекцией.

Лечение и динамика

В стационаре ЦАиИ проведена комплексная терапия:

- заместительная терапия – внутривенный иммуноглобулин (октагам) 10 г однократно;
- противовоспалительная терапия – дексаметазон 2,0 мл внутримышечно, хлоропирамин 2% 1,0 мл 2 раза в сутки внутримышечно;
- антибактериальная и антимикотическая терапия – цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки внутривенно капельно, флуконазол 2 г/л 100 мл внутривенно капельно;
- местная терапия – тетрациклиновая мазь, акридерм.

В период госпитализации предложена таргетная терапия дупилумабом (моноклональное антитело к рецептору IL-4/IL-13) по поводу тяжелого атопического дерматита.

Динамика состояния: на 2-е сутки после начала терапии отмечено уменьшение воспалительного компонента и зуда; к 6-м суткам патологический кожный процесс купирован. В повторном общем анализе крови – снижение содержания лейкоцитов до $14,6 \times 10^9/\text{л}$, нормализация СОЭ. Пациентка выписана под наблюдение иммунолога по месту жительства, рекомендовано оформление инвалидности.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярно-генетический анализ мутации V637M

Представленный клинический случай демонстрирует классическую картину аутосомно-доминантного HIES, ассоциированного с мутацией V637M в гене STAT3 [3, 5]. Данная мутация локализована в SH2-домене, который играет критическую роль в димеризации белка STAT3 и его связывании с фосфотирозиновыми остатками рецепторов или других STAT-молекул [6]. Замена валина на более крупный метионин в позиции 637 изменяет конформацию SH2-домена, нарушая его способность связывать фосфотирозиновый мотив другой молекулы STAT3. В результате формируются нефункциональные димеры, и даже при наличии одной нормальной аллели мутантный белок оказывает доминантно-негативное воздействие, значительно снижая общую транскрипционную активность STAT3 [7]. Интересно, что та же мутация V637M, возникающая соматически (только в опухолевых клетках), может действовать как мутация усиления функции и способствовать развитию Т-клеточного лейкоза из крупных гранулярных лимфоцитов [8]. Это подчеркивает контекст-зависимый характер мутаций.

Патофизиологические последствия дефицита STAT3

STAT3 является ключевым медиатором сигналов от многих цитокинов, включая IL-6, IL-10, IL-21, IL-23. Особое значение для иммунитета имеет его роль в дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Т-хелперы-17. Под действием TGF- β и IL-6 STAT3 индуцирует экспрессию транскрипционного фактора ROR γ t, направляющего развитие Th17-клеток. Эти клетки продуцируют IL-17 и IL-22 – цитокины, необходимые для рекрутирования нейтрофилов, индукции антимикробных пептидов и поддержания барьерной функции эпителия [4, 9]. Дефицит Th17-клеток объясняет повышенную восприимчивость к *S. aureus* и *Candida albicans*, что клинически проявляется рецидивирующими абсцессами, пневмониями с формированием пневматоцеле, кандидозом слизистых. Нарушение сигналов от IL-10 и IL-21 способствует дисрегуляции иммунного ответа и гиперпродукции IgE [7].

Клинические проявления и диагностика

У пациентки наблюдаются все характерные признаки HIES: рецидивирующие стафилококковые инфекции (сепсис, карбункул, лимфаденит), легочные осложнения (пневмоторакс, киста легкого), тяжелый атопический дерматит с экземоподобными высыпаниями, экстремально высокий уровень IgE (3311 МЕ/мл), эозинофилия. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом – «золотым стандартом» верификации первичных иммунодефицитов.

Терапевтические подходы

Заместительная терапия ВВИГ. Уровень IgG у пациентки был в пределах нормы (16 г/л), однако клиническое улучшение после возобновления инфузий и обострение после их отмены указывают на иммуномодулирующий эффект ВВИГ. Следует отметить, что рутинное применение ВВИГ при STAT3-дефиците не имеет строгой доказательной базы для контроля кожных проявлений; его основное назначение – коррекция гуморального иммунитета и профилактика инфекций у пациентов с подтвержденным дефицитом продукции специфических антител. В данном случае положительный эффект может быть связан с купированием вторичной инфекции и противовоспалительным действием иммуноглобулинов.

Антимикробная терапия. Профилактика и раннее лечение антибиотиками (особенно антистафилококковыми) и антимикотиками остаются основой ведения пациентов.

Таргетная терапия атопического дерматита. Назначение дупилумаба (моноклональное антитело к рецептору IL-4/IL-13) обосновано тяжестью кожного процесса. В настоящее время эффективность дупилумаба при HIES подтверждена сериями клинических случаев и небольшими исследованиями, что делает эту область актуальной для дальнейшего изучения.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). ТГСК может восстановить иммунную функцию, но сопряжена с высокими рисками инфекционных осложнений и реакции «трансплантат против хозяина». Важно отметить, что ТГСК не всегда предотвращает развитие неиммунологических проявлений (например, васкулопатии), которые могут сохраняться или возникать de novo после трансплантации. Поэтому ТГСК при STAT3-HIES обычно рекомендуется только при тяжелом, рефрактерном к терапии течении [10].

Перспективные направления. Изучается возможность генной терапии, в частности редактирования генома с помощью CRISPR-Cas9. Однако эксперименты показывают, что простое удаление мутантного гена может не восстановить функцию STAT3 до нормы из-за функциональной гаплонедостаточности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует сложность диагностики и ведения пациентов с синдромом гипериммуноглобулинемии Е, ассоциированным с мутацией STAT3 V637M. Своевременная генетическая верификация, регулярная заместительная терапия ВВИГ, контроль инфекций и таргетная терапия кожных проявлений позволяют добиться стабилизации состояния и улучшения качества жизни. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации лечения, включая оценку эффективности дупилумаба и определение точных показаний к ТГСК.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections – an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med.* 1999;340(9):692–702.
2. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res.* 2009;65(5 Pt 2):32R–37R.
3. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1608–1619.
4. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature.* 2007;448(7157):1058–1062.
5. Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2046–2055.
6. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al. Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1234–1240.
7. Chandesris MO, Melki I, Natividad A, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(4):e1–e19.
8. Ponsford MJ, Klocperk A, Pulvirenti F, et al. Hyper-IgE syndromes: a clinical experience from a single centre. *J Clin Immunol.* 2018;38(2):212–221.
9. Gennery AR, Flood TJ, Abinun M, et al. Bone marrow transplantation for STAT3-deficient hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):400–401.
10. Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2005;142(1):1–11.



Резолюция по итогам Всероссийской научно-практической конференции по иммунологии «Достижения иммунологии – практическому здравоохранению»

28–29 апреля 2026 года, г. Нальчик

В медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова состоялась Всероссийская научно-практическая конференция «Достижения иммунологии – практическому здравоохранению», организованная при содействии Министерства здравоохранения КБР и Ассоциации медицинских микробиологов РФ. Конференция проведена с целью поднятия значимости иммунологии, клинической иммунологии и интереса к ним в научном сообществе и практической медицине для обеспечения дальнейшего прогресса и развития медицинской науки и практики.

Заданному вектору конференции соответствовала тематика докладов, касающаяся проблем оценки иммунного статуса, первичных иммунодефицитов, подбора эффективной иммунотропной терапии, особенностей разработки вакцин и организации вакцинопрофилактики на местах, создания препаратов на основе природных субстанций с иммуномодулирующей активностью.

В работе Всероссийской научно-практической конференции «Достижения иммунологии – практическому здравоохранению» приняли участие более 345 человек, представлявших Москву, Санкт-Петербург, Новосибирск, Донецк, Ставрополь, Черкесск, Нальчик. Среди докладчиков – академик РАН, заслуженные деятели науки РФ, заслуженные врачи РФ, доктора и кандидаты наук, работники практического здравоохранения, аспиранты, ординаторы и студенты.

В рамках Всероссийской научно-практической конференции «Достижения иммунологии – практическому здравоохранению» было проведено 3 пленарных заседания, на которых представлены 22 доклада ведущих отечественных и зарубежных ученых и проведена секция молодых ученых. Студенты, ординаторы и аспиранты презентовали результаты исследований по иммунологическому статусу детей с врожденными расщелинами губы и неба, клиническим случаям первичных иммунных нарушений, иммунологическим аспектам здорового долголетия, психоэмоциональным проявлениям постковидного синдрома и корреляции данного симптомокомплекса с цитокиновым профилем.

К работе секций присоединились аллергологи-иммунологи, инфекционисты, терапевты, педиатры, хирурги, эндокринологи и врачи клинко-лабораторной диагностики различных медицинских организаций КБР (11 организаций МЗ КБР). Такой междисциплинарный состав создал оптимальную среду для обмена опытом и поиска новых решений. Гибридный формат позволил значительно расширить географию конференции. Все доклады конференции доступны в записи по ссылке: <https://my.mts-link.ru/event/16698634264/15794348277/>

Информационная поддержка конференции: сайт ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова, телевидение КБР. По итогам конференции будет издан отдельный номер

журнала «Лабораторная диагностика Восточная Европа», 2026, № 3 (Scopus, BAK) и сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции по иммунологии «Достижения иммунологии – практическому здравоохранению», включающий 41 публикацию (РИНЦ).

В рамках круглого стола на конференции прошло заседание Коллабораториума КБГУ в расширенном формате с участием 3 потенциальных промышленных партнеров, научных сотрудников университета ИТМО.

Участники Всероссийской научно-практической конференции по иммунологии «Достижения иммунологии – практическому здравоохранению» пришли к заключению:

1. Следует продолжить работу по организации научно-практических мероприятий, посвященных актуальным вопросам фундаментальной и клинической иммунологии, так как иммунология в настоящее время является основой для понимания ключевых проблем современной биологии и медицины (рост количества пациентов с постковидным синдромом, аллергией, иммунодефицитами, аутоиммунными заболеваниями, хроническими воспалительными заболеваниями).
2. Разработать образовательные курсы по знакомству специалистов с разработками современных методов вакцинопрофилактики и продолжить просветительскую работу с населением, в том числе с помощью средств массовой информации.
3. Считать перспективным направление междисциплинарных исследований по разработке топических методов иммунокоррекции в составе междисциплинарных научных коллективов, выбрать конкурсы РНФ для совместных заявок.
4. Разработать методические подходы к оценке эффективных антимикробных и иммуностропных комбинаций природных субстанций, перспективных для дальнейшего использования в качестве основы для препаратов и медицинских изделий.
5. Привлекать молодых специалистов к научным разработкам в области иммунологии с целью развития кадрового потенциала данного направления науки и практики в составе научных коллективов.

Председатель
оргкомитета



Хаширова Светлана Юрьевна,

проректор ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет
имени Х.М. Бербекова» по научно-исследовательской работе



Руководитель
программного комитета

Хараева Заира Феликсовна,

заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии
ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет
имени Х.М. Бербекова»

30.04.2026