

ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ РНИМУ ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Денис Ребриков, д. б. н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Александр Эттингер, д. м. н., профессор

РЕДАКТОРЫ Валентина Гейдебрехт, к. б. н.; Надежда Тихомирова

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Евгений Лукьянов

ПЕРЕВОДЧИКИ Надежда Тихомирова, Вячеслав Витюк

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА Марины Дорониной



ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В. И. Аверин, д. м. н., профессор (Минск, Белоруссия)
М. Азизоглу, MD PhD (Стамбул, Турция)
Н. Н. Алипов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. В. Белоусов, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
В. К. Боженко, д. м. н., к. б. н., профессор (Москва, Россия)
Н. А. Былова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)
Р. Р. Гайнетдинов, к. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)
Г. Е. Гендлин, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Е. К. Гинтер, академик РАН, д. б. н. (Москва, Россия)
Л. Р. Горбачева, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
И. Г. Гордеев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. В. Гудков, PhD, DSc (Буффало, США)
Н. В. Гуляева, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Е. И. Гусев, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Н. Даниленко, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Т. В. Зарубина, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
И. И. Затевахин, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Е. Каган, профессор (Питтсбург, США)
Ю. Г. Кжышковска, д. б. н., профессор (Гейдельберг, Германия)
Б. А. Кобринский, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. В. Козлов, MD PhD (Вена, Австрия)
Ю. В. Котелевцев, к. х. н. (Москва, Россия)
М. А. Лебедев, PhD (Дарем, США)
Н. Е. Мантурова, д. м. н. (Москва, Россия)
О. Ю. Милушкина, д. м. н., доцент (Москва, Россия)
З. Б. Митупов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
С. А. Мошковский, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Д. Б. Мунблит, MSc, PhD (Лондон, Великобритания)
В. В. Негребецкий, д. х. н., профессор (Москва, Россия)
А. А. Новиков, д. б. н. (Москва, Россия)
Н. В. Полунина, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Г. В. Порядин, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Ю. Разумовский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
О. Ю. Реброва, д. м. н. (Москва, Россия)
А. С. Рудой, д. м. н., профессор (Минск, Белоруссия)
А. К. Рылова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Ф. Семиглазов, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Н. А. Скоблина, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. М. Смирнов, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
А. Спаллоне, д. м. н., профессор (Рим, Италия)
В. И. Стародубов, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Степанов, член-корр. РАН, д. б. н., профессор (Томск, Россия)
С. В. Сучков, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Х. П. Тахчиди, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Г. Е. Труфанов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
У. Н. Туманова, д. м. н. (Москва, Россия)
О. О. Фаворова, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
М. Л. Филипенко, к. б. н. (Новосибирск, Россия)
Р. Н. Хазипов, д. м. н. (Марсель, Франция)
М. А. Чундокова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. Л. Шимановский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Л. Н. Шишкина, д. б. н. (Новосибирск, Россия)
А. И. Щеголев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Р. И. Якубовская, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ <https://vestnik.rsmu.press/login?lang=ru>

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ editor@rsmu.press

СОТРУДНИЧЕСТВО manager@rsmu.press

АДРЕС РЕДАКЦИИ ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997

Журнал включен в Scopus. CiteScore 2024: 0,7

Журнал включен в WoS. JIF 2024: 0,4

Индекс Хирша (h²) журнала по оценке Google Scholar: 11

Scopus®

WEB OF SCIENCE™

Google
scholar

SJR SCImago Journal & Country Rank 2024: 0,166

Журнал включен в DOAJ

Здесь находится открытый архив журнала

SJR
Scimago Journal & Country Rank

DOAJ

CYBERLENINKA

DOI выпуска: 10.24075/vrgmu.2026-02

Свидетельство о регистрации средства массовой информации № 012769 от 29 июля 1994 г.

ISSN (Print): 2500-1094, ISSN (Online): 2542-1204.

Учредитель и издатель — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия).

Журнал индексируется в научных базах Scopus, Web of Science, Google Scholar, SJR, DOAJ, Scilit,

CyberLeninka, Embase, EZB, Lens.org, MITLibraries, OpenAlex, Research4Life, Scholia, Wikidata, ZDB.

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (www.creativecommons.org).



Подписано в печать 30.04.2026

Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula
www.print-formula.ru

BULLETIN OF RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

BIOMEDICAL JOURNAL OF PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

EDITOR-IN-CHIEF Denis Rebrikov, DSc, professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF Alexander Oettinger, DSc, professor

EDITORS Valentina Geidebrekht, PhD; Nadezda Tikhomirova

TECHNICAL EDITOR Evgeny Lukyanov

TRANSLATORS Nadezda Tikhomirova, Vyacheslav Vityuk

DESIGN AND LAYOUT Marina Doronina



SUBMISSION

EDITORIAL BOARD

Averin VI, DSc, professor (Minsk, Belarus)

Azizoglu M, MD PhD (Istanbul, Turkey)

Alipov NN, DSc, professor (Moscow, Russia)

Belousov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Bozhenko VK, DSc, CSc, professor (Moscow, Russia)

Bylova NA, CSc, docent (Moscow, Russia)

Gainetdinov RR, CSc (Saint-Petersburg, Russia)

Gendlin GYe, DSc, professor (Moscow, Russia)

Ginter EK, member of RAS, DSc (Moscow, Russia)

Gorbacheva LR, DSc, professor (Moscow, Russia)

Gordeev IG, DSc, professor (Moscow, Russia)

Gudkov AV, PhD, DSc (Buffalo, USA)

Gulyaeva NV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Gusev EI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Danilenko VN, DSc, professor (Moscow, Russia)

Zarubina TV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Zatevakhin II, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Kagan VE, professor (Pittsburgh, USA)

Kzyshkowska YuG, DSc, professor (Heidelberg, Germany)

Kobrinskii BA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Kozlov AV, MD PhD, (Vienna, Austria)

Kotelevtsev YuV, CSc (Moscow, Russia)

Lebedev MA, PhD (Darem, USA)

Manturova NE, DSc (Moscow, Russia)

Milushkina OYu, DSc, professor (Moscow, Russia)

Mitupov ZB, DSc, professor (Moscow, Russia)

Moshkovskii SA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Munblit DB, MSc, PhD (London, Great Britain)

Negrebetsky VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Novikov AA, DSc (Moscow, Russia)

Polunina NV, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Poryadin GV, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Razumovskii AYU, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Rebrova OYu, DSc (Moscow, Russia)

Rudoy AS, DSc, professor (Minsk, Belarus)

Rylova AK, DSc, professor (Moscow, Russia)

Semiglazov VF, corr. member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

Skoblina NA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Smirnov VM, DSc, professor (Moscow, Russia)

Spallone A, DSc, professor (Rome, Italy)

Starodubov VI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Stepanov VA, corr. member of RAS, DSc, professor (Tomsk, Russia)

Suchkov SV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Takhchidi KhP, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Trufanov GE, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

Tumanova UN, MD (Moscow, Russia)

Favorova OO, DSc, professor (Moscow, Russia)

Filipenko ML, CSc, leading researcher (Novosibirsk, Russia)

Khazipov RN, DSc (Marsel, France)

Chundukova MA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Schegolev AI, MD, professor (Moscow, Russia)

Shimanovskii NL, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Shishkina LN, DSc, senior researcher (Novosibirsk, Russia)

Yakubovskaya RI, DSc, professor (Moscow, Russia)

SUBMISSION <http://vestnik.rsmu.press/login?lang=en>

CORRESPONDENCE editor@rsmu.press

COLLABORATION manager@rsmu.press

ADDRESS ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997

Indexed in Scopus. CiteScore 2024: 0.7



Indexed in WoS. JIF 2024: 0.4



Five-year h-index is 11



SCImago Journal & Country Rank 2024: 0.166



Indexed in DOAJ



Open access to archive



Issue DOI: 10.24075/brsmu.2026-02

Mass media registration certificate No. 012769, issued on July 29, 1994.

ISSN (Print): 2500-1094, ISSN (Online): 2542-1204.

Founder and publisher: Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

The journal is indexed in the following scientific databases: Scopus, Web of Science, Google Scholar, SJR, DOAJ, Scilit,

CyberLeninka, Embase, EZB, Lens.org, MIT Libraries, OpenAlex, Research4Life, Scholia, Wikidata, and ZDB.

The journal is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (www.creativecommons.org).



Approved for print 30.04.2026

Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula

www.print-formula.ru

| | |
|---|-----------|
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 4 |
| <p>Постменопаузальное изменение чувствительности МСК к тестостерону, 17β-эстрадиолу и ПТГ ассоциировано с нарушением адипогенеза А. А. Зиновьева, Е. Бахчинян, С. С. Каменков, Л. Н. Щербаклова, А. Е. Бугеренко, Д. С. Огай, Н. С. Волошин, Е. С. Чечехина, К. Ю. Кулебякин Postmenopausal change in MSCs sensitivity to testosterone, 17β-estradiol, and PTH are associated with impaired adipogenesis Zinoveva AA, Bakhchinian E, Kamenkov SS, Shcherbakova LN, Bugerenko AE, Ogay DS, Voloshin NS, Chechekhina ES, Kulebyakin KYu</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 12 |
| <p>NGS-технологии как инструмент диагностики и оценки тяжести патологического процесса при болезни Вильсона–Коновалова М. С. Балашова, Н. А. Жученко, И. Г. Тулузановская, О. С. Готов, О. С. Сенина, Т. М. Игнатова, А. Ю. Асанов NGS technology as a tool for the Wilson’s disease diagnosis and severity assessment Balashova MS, Zhuchenko NA, Tuluzanovskaya IG, Glotov OS, Senina OS, Ignatova TM, Asanov AYU</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 20 |
| <p>Надежная и воспроизводимая мультиплексная ОТ-ПЦР-РВ тест-система для количественной оценки экспрессии гена <i>mTOR</i> Д. О. Корнилов, В. М. Симарзина, А. А. Бехтер, Г. П. Маслаков, Д. М. Нечаева, А. Е. Карякина, Ф. А. Фадеев, Е. С. Ворошилина, Д. Л. Зорников A reliable and reproducible multiplex RT-qPCR assay for <i>mTOR</i> gene expression analysis Kornilov DO, Simarzhina VM, Bekhter AA, Maslakov GP, Nechaeva DM, Kariakina AE, Fadeev FA, Voroshilina ES, Zornikov DL</p> | |
| КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ | 30 |
| <p>Крупная гепатоцеллюлярная аденома печени у женщины репродуктивного возраста А. К. Чичельницкий, Д. А. Савченко, А. С. Костина, Д. А. Раклов, Е. Р. Жук, Е. С. Буймова, А. И. Негодаева, А. О. Иваненко, В. И. Адучиева Large hepatocellular adenoma of the liver in a woman of reproductive age Chichelnitsky AK, Savchenko DA, Kostina AS, Raklov DA, Zhuk ER, Buimova ES, Negodaeva AI, Ivanenko AO, Aduchieva VI</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 35 |
| <p>Изменения в экспрессии генов гомологичной рекомбинации в химически индуцированных опухолях <i>in vivo</i> М. М. Цыганов, И. А. Цыденова, Д. М. Лоос, М. К. Ибрагимова Changes in expression of homologous recombination genes in chemotherapy-induced tumors <i>in vivo</i> Tsyganov MM, Tsydenova IA, Loos DM, Ibragimova MK</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 43 |
| <p>Использование интерактивных технологий в восстановительном лечении после ревизионной артропластики коленного сустава Б. Ш. Минасов, Р. Р. Якупов, В. Н. Акбашев, А. Р. Билялов, И. О. Евграфов, К. К. Каримов, И. Б. Минасов, А. А. Ахмельдинова, М. Р. Салимьянова Using interactive technologies for rehabilitation following revision knee arthroplasty Minasov BSh, Yakupov RR, Akbashaev VN, Bilyalov AR, Evgrafov IO, Karimov KK, Minasov IB, Akhmeldinova AA, Salimyanova MR</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 52 |
| <p>Влияние электромиостимуляции на нервно-мышечную проводимость и функциональное состояние мышц после сепарационной герниопластики Н. А. Демин, Е. Е. Ачкасов, Б. А. Поляев, А. А. Шишкин, А. И. Медведева, О. Е. Останин Electrical myostimulation effects on neuromuscular conduction and functional state of muscles after component separation Demin NA, Achkasov EE, Polyaev BA, Shishkin AA, Medvedeva AI, Ostanin OE</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 59 |
| <p>Раннее применение ксенон-кислородной смеси при неонатальной гипоксической ишемической энцефалопатии И. М. Деметьев, М. В. Габитов, С. С. Тимошин, А. Н. Кузовлев, О. А. Гребенчиков Early administration of xenon-oxygen mixture in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy Dementev IM, Gabitov MV, Timoshin SS, Kuzovlev AN, Grebenchikov OA</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 66 |
| <p>Биомеханическая оценка метода шинирования нижней челюсти при переломах в пределах зубного ряда Х. М. Дарауше, Р. В. Меллин, Е. А. Акулиничев, Д. А. Моисеев, О. В. Снежко, И. С. Копецкий, Ю. Л. Васильев Biomechanical evaluation of mandibular splinting method for fractures within the dental arch Darawsheh HM, Mellin RV, Akulinichev EA, Moiseev DA, Snezhko OV, Kopetskii IS, Vasiliev YuL</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 75 |
| <p>Клинико-морфологическая оценка качества кости в зоне дентальной имплантации у пациентов с остеопорозом А. Б. Аккалаев, Р. Р. Абдуллаева, М. Р. Алиев, Р. Г. Мустафаев, А. А. Бедоева, А. А. Миронова, В. Ф. Хугаева, Л. М. Кадиева, К. Х. Мунапова Clinical and morphological assessment of bone quality in the dental implantation zone in patients with osteoporosis Akkalaev AB, Abdullaeva RR, Aliev MR, Mustafaev RG, Bedoeva AA, Mironova AA, Khugaeva VF, Kadieva LM, Munapova KKh</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 79 |
| <p>Клинико-лабораторная характеристика изменений ротовой жидкости у пациентов с ксеростомией на фоне приема лекарственных препаратов С. К. Хетагуров, А. А. Садаева, Р. У. Шовхалова, Б. И. Мурзабеков, З. С. Довлетмурзаев, Ж.-М. Озкан, Д. А. Сугаипова, Д. И. Бетерсултанова, И. И. Олейник Oral fluid changes in xerostomia patients on medications: clinical and laboratory characteristics Khetagurov SK, Sadaeva AA, Shovkhalova RU, Murzabekov BI, Dovletmurzaev ZS, Ozkan Zh-M, Sugaipova DA, Betersultanova DI, Oleinik II</p> | |
| ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ | 84 |
| <p>Клиническое течение хронического генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением З. Р. Дзараева, А. А. Дулаева, Л. Р. Дудаева, К. А. Макиева, З. С. Цахилова, С. С. Алахвердиева, Х. М. Сагилаева, М. А. Курмагомедов, У. Л. Джафаров Clinical course of chronic generalized periodontitis in obese patients with type 2 diabetes mellitus Dzaraeva ZR, Dulaeva AA, Dudaeva LR, Makieva KA, Tsakhilova ZS, Alakhverdieva SS, Sagilaeva KhM, Kurmagomedov MA, Dzhaфарov UL</p> | |

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МСК К ТЕСТОСТЕРОНУ, 17 β -ЭСТРАДИОЛУ И ПТГ АССОЦИИРОВАНО С НАРУШЕНИЕМ АДИПОГЕНЕЗА

А. А. Зиновьева, Е. Бахчинян, С. С. Каменков, Л. Н. Щербаклова, А. Е. Бугеренко, Д. С. Огай, Н. С. Волошин, Е. С. Чечехина [✉], К. Ю. Кулебякин
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Менопаузальный переход сопровождается снижением уровня эстрогенов и изменением соотношения эстрогенов и андрогенов, что приводит к дисрегуляции дифференцировки мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) подкожной жировой ткани, снижению их адипогенного потенциала, гипертрофии адипоцитов и прогрессированию метаболических нарушений. Для коррекции менопаузальных расстройств назначается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), однако влияние экзогенных гормонов на МСК остается малоизученным. Целью исследования было изучить адипогенную дифференцировку МСК подкожной жировой ткани и их чувствительность к тестостерону, 17 β -эстрадиолу и паратиреоидному гормону (ПТГ) в постменопаузе. В исследование включено шесть пациенток с доброкачественной гинекологической патологией, из них две в репродуктивном периоде, одна в перименопаузе и три в постменопаузе. Адипогенную дифференцировку МСК проводили в течение 14 дней с добавлением тестостерона, 17 β -эстрадиола или ПТГ по 10 нМ, после чего оценили долю клеток с жировыми каплями. Базовый уровень адипогенеза в контроле составил 26–30% у пациенток репродуктивного возраста и 12–42% в постменопаузе с выраженной межиндивидуальной вариабельностью. Гормональная стимуляция значительно подавляла адипогенез МСК в постменопаузе: тестостерон снизил эффективность до 46–56% от контроля, эстрадиол — до 51–84%, ПТГ — до 53–66%, тогда как в репродуктивном возрасте эффект был умеренным (65–85%). Полученные данные демонстрируют сдвиг гормональной чувствительности МСК подкожной жировой ткани в постменопаузе и свидетельствуют о том, что МГТ может оказывать дополнительное ингибирующее действие на адипогенез через подавление дифференцировки МСК.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, тестостерон, 17 β -эстрадиол, ПТГ, адипогенный потенциал, менопауза, менопаузальная гормональная терапия

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-75-30005 «Регуляция процессов обновления клеток в организме, фундаментальной основы длительного сохранения функциональной активности органов и тканей, здоровья и активного долголетия человека».

Вклад авторов: А. А. Зиновьева, Е. Бахчинян — эксперименты по дифференцировке МСК, обработка результатов; С. С. Каменков — выделение и культивирование МСК, статистическая обработка данных, написание рукописи; Л. Н. Щербаклова — организация клинического этапа, получение биологического материала, интерпретация результатов, редактирование рукописи; А. Е. Бугеренко, Д. С. Огай — организация клинического этапа, получение биологического материала; Н. С. Волошин — количественная оценка адипогенной дифференцировки; Е. С. Чечехина — концепция и дизайн исследования, выделение и культивирование МСК, интерпретация результатов, написание рукописи; К. Ю. Кулебякин — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом МГУ имени М. В. Ломоносова (IRB00010587, протокол № 4 от 4 июня 2018 г., протокол № 9 от 29 октября 2018 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие перед сбором материала.

✉ **Для корреспонденции:** Елизавета Сергеевна Чечехина
Ломоносовский проспект, д. 27, корпус 1, г. Москва, 119192, Россия; voynovaes@my.msu.ru

Статья получена: 09.03.2026 **Статья принята к печати:** 05.04.2026 **Опубликована онлайн:** 16.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.013

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

POSTMENOPAUSAL CHANGE IN MSCs SENSITIVITY TO TESTOSTERONE, 17 β -ESTRADIOL, AND PTH ARE ASSOCIATED WITH IMPAIRED ADIPOGENESIS

Zinoveva AA, Bakhchinian E, Kamenkov SS, Shcherbakova LN, Bugerenko AE, Ogay DS, Voloshin NS, Chechekhina ES [✉], Kulebyakin KYu
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The menopausal transition is accompanied by the decrease in estrogen levels and changes in the estrogen to androgen ratio, resulting in dysregulation of multipotent mesenchymal stem cell (MSCs) differentiation in the subcutaneous adipose tissue, reduction of their adipogenic potential, adipocyte hypertrophy, and metabolic disorder progression. Menopausal hormone therapy (MHT) is used to manage menopausal symptoms. However, the effects of exogenous hormones on MSCs are still poorly understood. The study aimed to assess adipogenic differentiation of the subcutaneous adipose tissue MSCs and their sensitivity to testosterone, 17 β -estradiol, and parathyroid hormone (PTH) in postmenopause. A total of six patients with benign gynecological disorders were included in the study, among them two were of reproductive age, one was perimenopausal, and three were postmenopausal. The MSCs adipogenic differentiation was performed throughout 14 days with the addition of testosterone, 17 β -estradiol, or PTH, 10 nM each, then the proportion of cells containing lipid droplets was assessed. The adipogenesis level in control samples was 26–30% in patients of childbearing age and 12–42% in postmenopausal ones, with the pronounced interindividual variability. Hormonal stimulation considerably suppressed MSCs adipogenesis in postmenopause: testosterone reduced adipogenesis to 46–56% of control levels, estradiol to 51–84%, PTH to 53–66%, while patients of childbearing age showed a less pronounced effect (65–85%). The obtained data demonstrate a shift in hormonal sensitivity of MSCs from subcutaneous adipose tissue in postmenopause and suggest that MHT may exert an additional inhibiting effect on adipogenesis through suppression of MSCs differentiation.

Keywords: mesenchymal stem cells, testosterone, 17 β -estradiol, PTH, adipogenic potential, menopause, menopausal hormone therapy

Funding: the study was supported by the RSF grant 25-75-30005 “Regulation of Body’s Cell Renewal Processes, the Fundamentals for Long-term Maintenance of Functional Activity of Organs and Tissues, Human Health and Active Longevity”.

Author contribution: Zinoveva AA, Bakhchinian E — experiments on MSC differentiation, processing of the results; Kamenkov SS — MSC isolation and culturing, statistical data processing, manuscript writing; Shcherbakova LN — clinical phase management, biomaterial acquisition, interpretation of the results, manuscript editing; Bugerenko AE, Ogay DS — clinical phase management, biomaterial acquisition; Voloshin NS — adipogenic differentiation quantification; Chechekhina ES — study concept and design, MSC isolation and culturing, interpretation of the results, manuscript writing; Kulebyakin KYu — study concept and design, interpretation of the results, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Lomonosov Moscow State University (IRB00010587, protocol No. 4 dated 4 June 2018, protocol No. 9 dated 29 October 2018) was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All the patients provided informed consent before biomaterial collection.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elizaveta S. Chechekhina
Lomonosovsky Prospect 27/1, Moscow, 119192, Russia; voynovaes@my.msu.ru

Received: 09.03.2026 **Accepted:** 05.04.2026 **Published online:** 16.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.013

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Менопаузальный переход представляет собой уникальный период жизни женщины, когда резкая перестройка нейроэндокринной регуляции приводит к глубокому изменению не только функции классических гормонзависимых органов-мишеней, но и поведения мультипотентных стромальных клеток (МСК) жировой и костной тканей [1, 2]. МСК являются ключевым элементом регенерации мезодермальных тканей и обладают уникальной способностью к дифференцировке в различных направлениях (адипогенном, остеогенном и хондрогенном) [3]. Чтобы оперативно подстраиваться под текущие потребности организма, активность МСК находится под строгим нейроэндокринным контролем [4]. В частности, в женском организме гормональные сигналы от 17β -эстрадиола участвуют в регуляции морфологии стромальных тканей и энергетического баланса в течение менструального цикла [5]. После наступления менопаузы снижение уровня 17β -эстрадиола и изменение соотношения эстрогены/андрогены приводят к дисрегуляции гормонзависимой дифференцировки МСК, а также к изменению чувствительности к другим гомеостатическим гормонам, например к паратиреоидному гормону (ПТГ) [6, 7]. Одновременно с этим происходит формирование сенесцентного фенотипа МСК, что приводит к снижению функциональной активности МСК и ухудшению регенеративной способности тканей [8–11]. Взаимодействие этих процессов приводит к развитию гендер-специфичных проявлений старения, включая изменение распределения жировой ткани, остеопороз и повышение кардиометаболического риска [12, 13].

Традиционно для коррекции симптомов назначают менопаузальную гормональную терапию (МГТ), направленную главным образом на восполнение дефицита эстрогенов, прежде всего 17β -эстрадиола. МГТ оказывает комплексное воздействие на жировую и костную ткани. Известно, что трансдермальное введение 17β -эстрадиола повышает адипогенный потенциал МСК жировой ткани бедренного депо без существенного влияния на абдоминальные клетки [14]. В костной ткани МГТ замедляет потерю массы, стимулирует остеогенный путь дифференцировки МСК, подавляет активность остеокластов и снижает костную резорбцию, что способствует снижению риска остеопороза [15]. Несмотря на все преимущества, назначение МГТ имеет ряд противопоказаний и сопряжено с некоторыми рисками (тромбозы, риск онкозаболеваний). Также МГТ не рекомендуется для коррекции возраст-ассоциированных метаболических нарушений и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Наряду с традиционной МГТ, с целью коррекции вульвовагинальной атрофии и повышения либидо в ряде стран назначают препараты, содержащие андрогены [17]. В Российской Федерации препараты тестостерона для лечения климактерических симптомов не зарегистрированы, кроме того, назначение препаратов тестостерона не рекомендовано женщинам с когнитивными, сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями [16, 18]. В связи с существующими ограничениями системной гормональной терапии перспективным направлением становится разработка таргетных методов, основанных на применении самих МСК или их секретов — биологически активных факторов, которые способны локально модулировать процессы дифференцировки МСК без системной гормональной нагрузки [19, 20]. Глубокое понимание механизмов гормонзависимой дифференцировки МСК как у молодых, так и у пожилых женщин в будущем откроет новые направления

персонализированных терапевтических подходов коррекции метаболических нарушений у женщин в постменопаузе.

Мы предположили, что в пери- и постменопаузальный периоды происходит сдвиг гормональной чувствительности МСК, вследствие которого тестостерон, 17β -эстрадиол и ПТГ оказывают более выраженное антиадипогенное действие, чем у женщин репродуктивного возраста.

Цель настоящего исследования — изучить особенности адипогенной дифференцировки МСК подкожной жировой ткани у женщин репродуктивного возраста и находящихся в пери- и постменопаузе, а также оценить изменение их чувствительности к тестостерону, 17β -эстрадиолу и ПТГ в постменопаузе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациенток

В исследование были включены шесть пациенток, которым проведено плановое оперативное лечение по поводу доброкачественной гинекологической патологии. Двум пациенткам репродуктивного периода выполнена диагностическая лапароскопия для исключения трубно-перитонеального бесплодия, одной пациентке в возрасте перименопаузального перехода выполнена экстирпация матки по поводу множественной миомы матки, трем пациенткам в позднем постменопаузальном периоде (длительность постменопаузы более 20 лет) выполнялись операции по поводу генитального пролапса.

Критерии включения: проведение плановых лапароскопических операций по поводу доброкачественной гинекологической патологии. Включали пациенток репродуктивного возраста (до 45 лет), в перименопаузальном периоде и поздней постменопаузе. Критерии исключения: наличие злокачественных новообразований, острых воспалительных заболеваний на момент операции, сахарного диабета. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Выделение МСК из подкожной жировой клетчатки

Образцы подкожной жировой клетчатки были получены во время лапароскопических гинекологических операций. Забор образцов проводили из области пупка (место введения первого троакара), объем образца составлял около 1 см³. Образцы транспортировали в стерильных контейнерах в буфере Хэнкса («ПанЭко», Россия) с добавлением 5% пенициллина/стрептомицина (Gibco, США) при температуре 4 °C и обрабатывали в течение 2 ч после получения.

Образцы подкожной жировой клетчатки помещали в чашку Петри и промывали трижды охлажденным стерильным фосфатно-солевым буфером («ПанЭко», Россия) для удаления остатков крови и тканевой жидкости. Промытую ткань затем тщательно измельчали стерильным скальпелем в течение 5–10 мин до получения гомогенной суспензии. Измельченный материал переносили в стерильную 50 мл пробирку и смешивали с коллагеназой I типа (Worthington, США) в концентрации 1,5 мг/мл, растворенной в буфере Хэнкса. Объем коллагеназы рассчитывали из соотношения 1 : 2 по массе ткани. Инкубацию проводили при 37 °C в атмосфере 5% CO₂ в течение 50–60 мин с регулярным перемешиванием каждые 10 мин.

Полученную суспензию центрифугировали при 180 g в течение 10 мин при 4 °C. В результате центрифугирования

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

| ID | Возраст, лет | ИМТ, кг/м ² | Репродуктивный период (классификация Straw) | Объем оперативного лечения | Соматические заболевания |
|----|--------------|------------------------|---|---|--|
| 1 | 35 | 25,5 | -4 | Диагностическая лапароскопия, хромосальпингоскопия | Мигрень |
| 2 | 25 | 22,3 | -4 | Диагностическая лапароскопия, хромосальпингоскопия | Не выявлены |
| 3 | 45 | 20,1 | -1 | Лапароскопическая экстирпация матки по поводу множественной миомы матки | Аутоиммунный тиреодит |
| 4* | 71 | 25,3 | 2 | Лапароскопическая сакровагинопексия | Гипертоническая болезнь 3 ст., риск ССО 3 |
| 5 | 69 | 24,3 | 2 | Лапароскопическая сакровагинопексия | Не выявлены |
| 6 | 71 | 40,6 | 2 | Лапароскопическая сакровагинопексия | Гипертоническая болезнь 3 ст., риск ССО 4. ИБС: стенокардия напряжения |

Примечание: * — анамнез пациентки включал применение топических форм эстрогенов.

образовывалось три слоя: верхний слой с плавающими зрелыми адипоцитами и липидами, промежуточный слой и нижний слой, содержащий стромальную васкулярную фракцию (СВФ) в виде темно-красного осадка. Верхние два слоя осторожно удаляли с помощью пипетки. Нижний слой, содержащий СВФ, ресуспендировали в буфере Хэнкса. Полученную суспензию фильтровали через нейлоновые сетки диаметром 100 мкм для удаления неразрушенных фрагментов ткани, попавших в осадок. Фильтрат переносили в чистые пробирки. Фильтрованную суспензию центрифугировали при 180 г в течение 10 мин, после чего полученный осадок ресуспендировали в 3–5 мл полной культуральной среды, тщательно перемешивали и переносили на чашки Петри.

Культивирование МСК

Клетки пассировали в среде DMEM с низкой глюкозой («ПанЭко», Россия) с добавлением 10% бычьей фетальной сыворотки (Gibco, США) и 1% пенициллина/стрептомицина (Gibco, США). При достижении 100% конфлюэнтности клетки подвергали пассажу. Из культуральной чашки отбирали среду, трижды промывали ее раствором Версена («ПанЭко», Россия), после чего добавляли небольшое количество 0,25% раствора трипсина («ПанЭко», Россия), равномерно распределяя его по дну чашки, и инкубировали при 37 °С в течение 3–5 мин. После появления округленных открепившихся клеток (контролировали под инвертированным микроскопом) к суспензии добавляли полную культуральную среду до рабочего объема, аккуратно пипетировали для получения гомогенной взвеси и переносили в новую чашку Петри.

Адипогенная дифференцировка

МСК высаживали на шестилуночные планшеты в плотности 90–100% от монослоя и инкубировали 14 дней в полной среде культивирования с добавлением редуцированного адипогенного коктейля (10 мкг/мл инсулин (Merck Millipore, Германия), 1 мкМ дексаметазон (Abscam, Великобритания), 0,5 мМ IBMX (Abscam, Великобритания)). В отдельные лунки добавляли один из гормонов — 10 нМ 17β-эстрадиол (Tocris Bioscience, Великобритания), 10 нМ тестостерон (Cloud-Clone Corp., США) или 10 нМ ПТГ (Tocris Bioscience, Великобритания), остальные условия оставались одинаковыми.

Для визуализации липидных капель дифференцировавшихся адипоцитов на 14-й день

дифференцировки клетки окрашивали с помощью Nile Red (Merck, Германия) — липофильного флуоресцентного красителя, обладающего высокой специфичностью и интенсивностью свечения при связывании с нейтральными липидами. Затем клетки снимали при помощи микроскопа Nikon Eclipse Ti2 (Nikon; Япония) с объективом Nikon Plan Fluor 10x/0.3 и камерой Kinetix (Teledyne Photometrics, США). Количественный анализ проводили с помощью ИИ-модуля для автоматической оценки изображений в составе ПО NIS-Elements 5.42.02 (Nikon, Япония). На каждой фотографии все клетки сегментировали при помощи модели Segment Objects.ai, затем каждую клетку проверяли на содержание внутри липидных капель. Итоговую эффективность адипогенной дифференцировки оценивали как процент клеток с липидными каплями относительно общего количества клеток. Анализ проводили на множестве случайно отобранных полей зрения из разных лунок планшета, что обеспечивало репрезентативность выборки.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., Сан-Хосе, Калифорния, США). Нормальность распределения данных оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Сравнение независимых групп проводили при помощи *t*-критерия Стьюдента (для нормально распределенных данных) и *U*-критерия Манна–Уитни (для ненормально распределенных данных). Статистическую значимость определяли при $p < 0,05$. Значения представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего (Mean ± SEM).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Визуальные и количественные характеристики адипогенеза в контрольных условиях

Фотографии флуоресцентно окрашенных культур МСК от пациенток репродуктивного возраста (25–35 лет, STRAW –4) демонстрировали высокую эффективность дифференцировки: в большой доле клеток обнаружены крупные липидные капли, занимающие значительную часть цитоплазмы, что указывало на активный терминальный этап адипогенеза (рис. 1А). Напротив, в культурах МСК пациенток в постменопаузе (69–71 год, STRAW +2) таких клеток было значительно меньше (рис. 1Б). Базовая

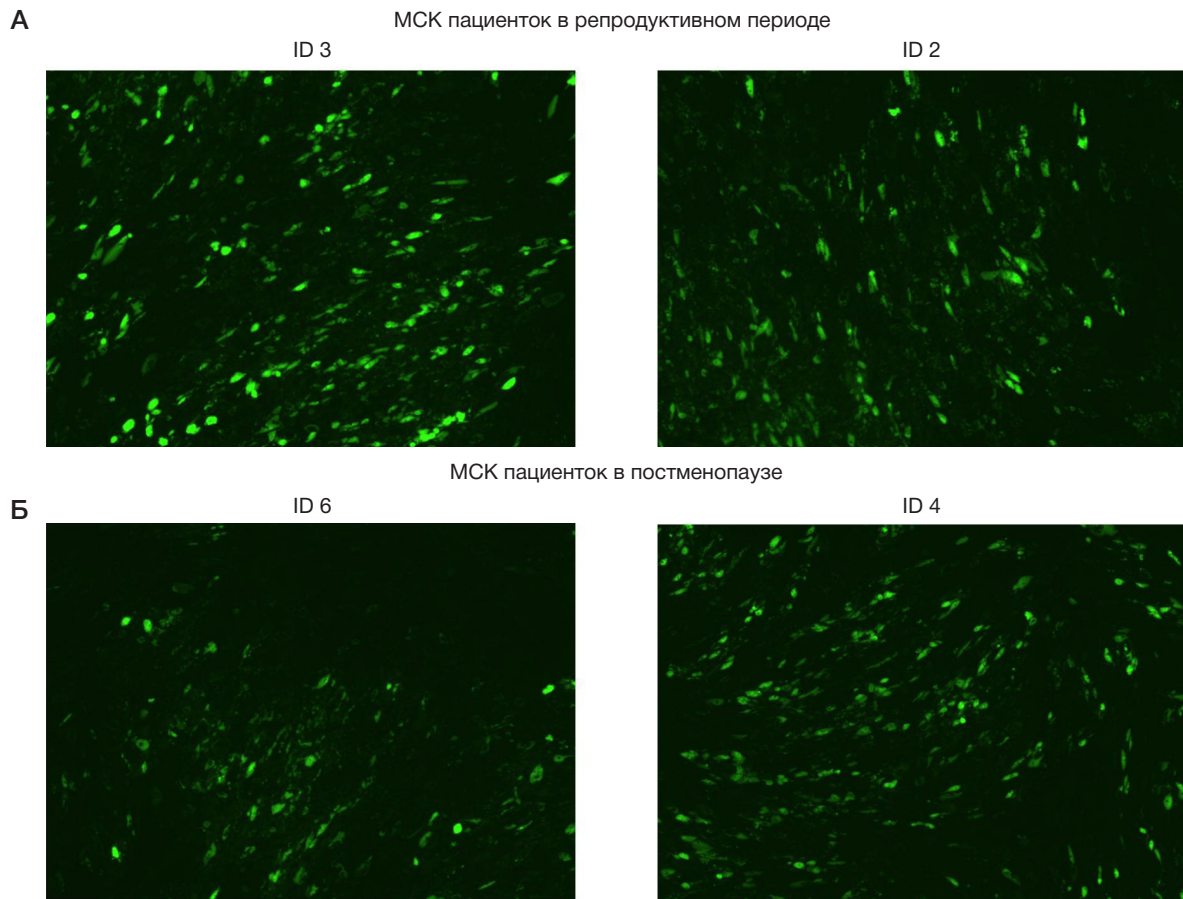


Рис. 1. Адипогенная дифференцировка МСК, полученных от пациенток репродуктивного возраста и пациенток в постменопаузе в контрольной дифференцировочной среде. **А.** Фотографии МСК, полученных от пациенток репродуктивного возраста, в конечной точке дифференцировки (14-й день) с окрашиванием липидных капель красителем Nile Red. **Б.** Фотографии МСК, полученных от пациенток в постменопаузе, в конечной точке дифференцировки (14-й день) с окрашиванием липидных капель красителем Nile Red

доля Nile Red+ клеток в контроле составляла 26–30% у пациенток репродуктивного возраста и 12–42% у пациенток в постменопаузе, с заметной межиндивидуальной вариабельностью у последних (рис. 1Б; табл. 2).

Отдельно стоит отметить выявленное несоответствие между возрастом и контрольным уровнем адипогенной дифференцировки МСК у двух пациенток. Так, у пациентки 4 (71 год, постменопауза более 20 лет) был отмечен относительно высокий уровень адипогенеза в контроле (41,9%) (рис. 1Б; табл. 2), что значительно превышало значения у других пациенток того же возраста. Возможным объяснением данного явления могут быть индивидуальные клинические особенности данной пациентки: в предоперационном периоде проводилась местная терапия эстриолом в течение месяца, что могло положительно повлиять на МСК и их дифференцировочную способность. Напротив, у пациентки 3 (45 лет, поздний менопаузальный переход) наблюдался низкий уровень адипогенной дифференцировки в контроле (около 20%) (табл. 2), что указывает на снижение функциональной чувствительности клеток уже на стадии менопаузального перехода, для которого характерен нестабильный гормональный фон при еще сохраненном менструальном цикле. Полученные данные подчеркивают значительную гетерогенность в возрастных изменениях МСК, обусловленную как исходным гормональным фоном, так и клиническими факторами, что важно учитывать при интерпретации результатов дифференцировки МСК и разработке препаратов для коррекции метаболических нарушений на основе МСК и их секретомы.

Гормон-зависимые эффекты на адипогенную дифференцировку

Добавление тестостерона вызвало наиболее выраженное подавление адипогенеза у МСК, полученных у пациенток в постменопаузе. Относительная эффективность адипогенеза снизилась до 46–56% в сравнении с контрольными значениями (ID 4–6), тогда как у пациенток в репродуктивном возрасте эффект был умеренным (72–74%) (рис. 2А–В; табл. 3). 17β -эстрадиол и ПТГ также ингибировали дифференцировку у женщин в возрасте позднего постменопаузального периода (51–84% и 53–66% от контроля соответственно) (рис. 2 А–Б, Г–Д; табл. 3).

Особенно нечувствительной к действию 17β -эстрадиола и ПТГ в постменопаузальной группе оказалась пациентка 4 с анамнезом локальной терапии эстриолом, где базовый адипогенез был аномально высоким (рис. 1Б; табл. 3). У пациентки 3 все гормоны снижали относительную эффективность дифференцировки до постменопаузального уровня (54–57%), что лишь подтверждает данные о преждевременном сдвиге в чувствительности МСК к гормональным стимулам (табл. 3).

На основании полученных данных можно заключить, что адипогенная дифференцировка МСК зависит не только от возраста женщины, но и от ее гормонального фона. В репродуктивном периоде наблюдается высокая эффективность адипогенной дифференцировки, а в постменопаузе (в отсутствие приема системной или местной гормональной терапии) происходит ее значимое снижение. Высокая адипогенная активность у пациентки

Таблица 2. Абсолютные значения эффективности адипогенной дифференцировки (доля клеток с липидными каплями) у пациенток в различных возрастных группах

| ID | Возраст, лет | Репродуктивный период (классификация Straw) | Адипогенная дифференцировка, контроль | Адипогенная дифференцировка + тестостерон | Адипогенная дифференцировка + 17 β -эстрадиол | Адипогенная дифференцировка + ПТГ |
|----|--------------|---|---------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| 1 | 35 | -4 | 26,23% | 18,77% | 21,84% | 19,68% |
| 2 | 25 | -4 | 29,85% | 22,22% | 25,25% | 19,49% |
| 3 | 45 | -1 | 19,78% | 11,35% | 11,15% | 10,66% |
| 4 | 71 | 2 | 41,90% | 23,56% | 35,09% | 27,80% |
| 5 | 69 | 2 | 21,48% | 11,24% | 10,97% | 11,28% |
| 6 | 71 | 2 | 12,30% | 5,63% | 8,06% | 6,55% |

71 года (ID 4) в постменопаузе, получавшей местную терапию эстриолом и, напротив, низкий уровень дифференцировки у более молодой пациентки (ID 3; 45 лет), находящейся в периоде менопаузального перехода, указывают на то, что гормональный статус может оказывать более значимое влияние на функциональное состояние МСК, чем хронологический возраст, и должен учитываться при интерпретации

экспериментальных данных и разработке таргетных терапевтических подходов.

Гормональная стимуляция оказывает принципиально разное действие на МСК, полученные от пациенток в репродуктивном периоде и от пациенток в постменопаузе. Отчетливо видно, что в постменопаузе МСК демонстрируют выраженное снижение эффективности адипогенеза в ответ на действие тестостерона, эстрогена и ПТГ.

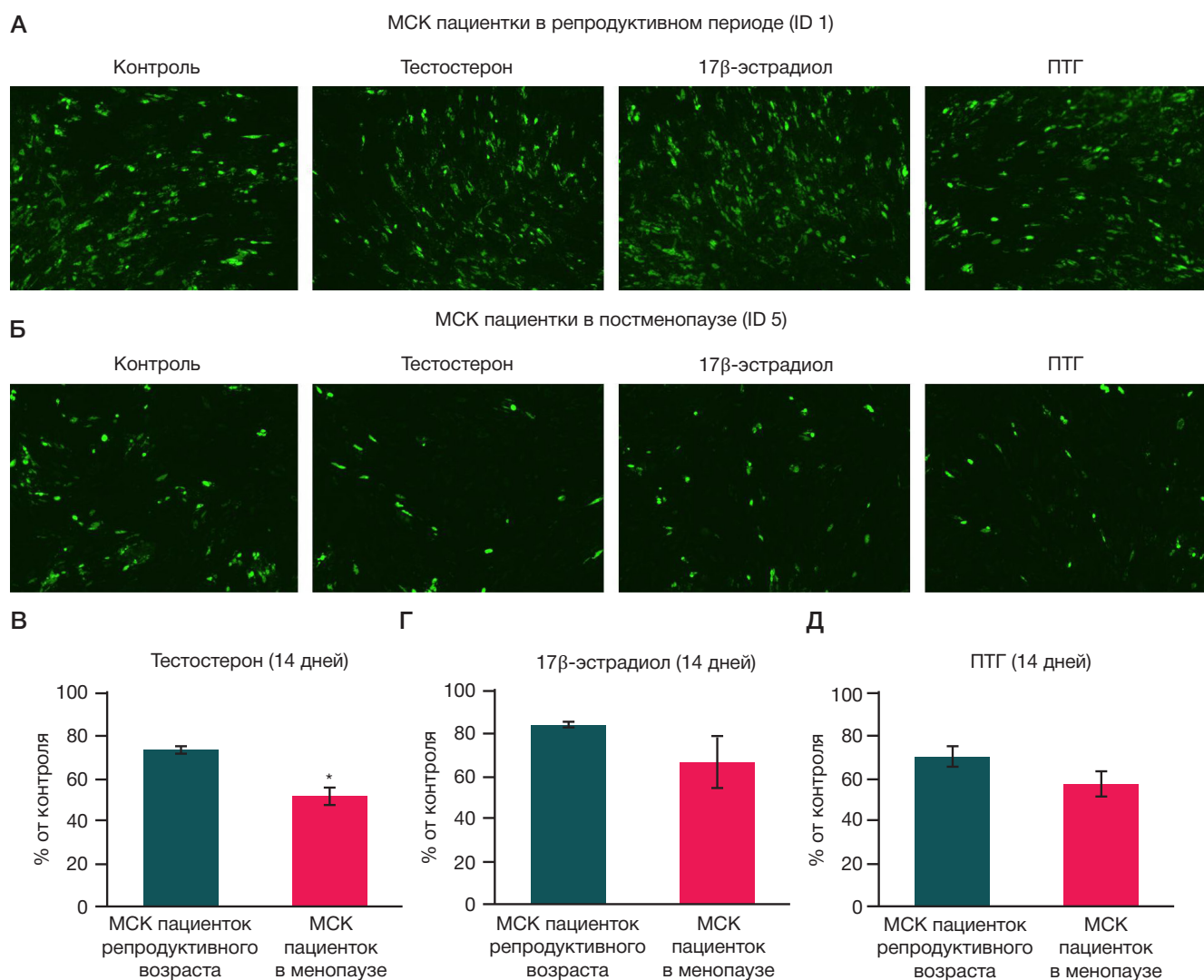


Рис. 2. Адипогенная дифференцировка МСК, полученных от пациенток репродуктивного возраста и пациенток в постменопаузе в контрольной дифференцировочной среде, а также в дифференцировочной среде с добавлением тестостерона, 17 β -эстрадиола и ПТГ. **А.** Фотографии МСК, полученных от пациенток репродуктивного возраста, в конечной точке дифференцировки (14-й день) с окрашиванием липидных капель красителем Nile Red. **Б.** Фотографии МСК, полученных от пациенток в постменопаузе, в конечной точке дифференцировки (14-й день) с окрашиванием липидных капель красителем Nile Red. **В-Д.** Результаты количественной оценки адипогенной дифференцировки в присутствии тестостерона (**В**), 17 β -эстрадиола (**Г**) и ПТГ (**Д**), нормированные на контрольные условия дифференцировки ($n = 2,3$; * — $p < 0,05$; t -test).

Таблица 3. Изменение эффективности адипогенной дифференцировки в зависимости от добавления тестостерона, 17 β -эстрадиола и ПТГ у пациенток различных возрастных групп

| ID | Возраст, лет | Репродуктивный период (классификация Straw) | Адипогенная дифференцировка + тестостерон, % от контрольной дифференцировки | Адипогенная дифференцировка + 17 β -эстрадиол, % от контрольной дифференцировки | Адипогенная дифференцировка + ПТГ, % от контрольной дифференцировки |
|----|--------------|---|---|---|---|
| 1 | 35 | -4 | 72% | 83% | 75% |
| 2 | 25 | -4 | 74% | 85% | 65% |
| 3 | 45 | -1 | 57% | 56% | 54% |
| 4 | 71 | 2 | 56% | 84% | 66% |
| 5 | 69 | 2 | 52% | 51% | 53% |
| 6 | 71 | 2 | 46% | 66% | 53% |

При этом в МСК более молодых пациенток подобного антиадипогенного ответа не наблюдается. Таким образом, наши результаты могут свидетельствовать о том, что в пери- и постменопаузальном периодах происходит сдвиг в гормональной чувствительности МСК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Менопауза представляет собой критический этап в жизни женщины, сопровождающийся значительным изменением уровня циркулирующих гормонов. Он характеризуется снижением уровня эстрогенов и увеличением соотношения между андрогенами и эстрогенами. В постменопаузе эстрогены продуцируются преимущественно в жировой ткани из андрогенных предшественников, производимых в надпочечниках и яичниках. Концентрации андрогенов и эстрогенов в жировой ткани превышают циркулирующие уровни, отражая роль жировой ткани как важного резервуара и места метаболизма половых стероидов [21]. Изменения, происходящие в менопаузе, усиливаются общим старением организма. Возрастные и менопаузальные процессы напрямую влияют не только на терминально дифференцированные клетки, но и на стволовые клетки, снижая их пролиферативный и дифференцировочный потенциал.

В нашей работе мы продемонстрировали, что менопаузальный переход существенно влияет на функции МСК жировой ткани. МСК постменопаузальных женщин демонстрируют снижение адипогенного потенциала по сравнению с МСК женщин репродуктивного возраста [14, 22, 23]. Снижение дифференцировочного потенциала МСК в постменопаузе может иметь прямые последствия для структуры и функции жировой ткани. Поскольку МСК являются источником новых адипоцитов, их нарушенная дифференцировка приводит к уменьшению пула молодых функциональных адипоцитов, гипертрофии существующих клеток и накоплению в них избыточных жировых капель.

Ранее было показано, что в пременопаузе жировая ткань характеризуется высокой активностью ферментов метаболизма эстрогенов и концентрациями эстрогенов, значительно превышающими сывороточные уровни. После наступления менопаузы происходит заметное снижение, как уровня эстрогенов, так и активности соответствующих ферментов. При этом сравнительный анализ экспрессии мРНК ферментов метаболизма эстрогенов в жировой ткани показал схожие паттерны независимо от менопаузального статуса, что предполагает ключевую роль посттранскрипционных механизмов в снижении ферментативной активности ткани [24].

Результаты нашего исследования предоставляют возможное объяснение механизмов этих посттранскрипционных изменений. Снижение адипогенного потенциала подкожных МСК у женщин в постменопаузе может быть первичным событием, инициирующим каскад изменений в жировой ткани. Недостаток молодых функциональных адипоцитов, возникающий вследствие сниженной дифференцировки МСК, нарушает нормальную архитектуру и клеточный состав жировой ткани. Это приводит к накоплению в составе жировой ткани гипертрофированных адипоцитов, обладающих значительно сниженной синтетической активностью, что в свою очередь снижает ее общую ферментативную активность.

Мы показали, что добавление 17 β -эстрадиола, ПТГ и особенно тестостерона выражено ингибирует адипогенную дифференцировку МСК у пациенток в постменопаузе, снижая эффективность до 46–84% от контроля, тогда как у молодых женщин наблюдается лишь умеренный эффект. Это изменение чувствительности приобретает особое значение при назначении МГТ. Известно, что у пациенток, получающих МГТ, жировая ткань поддерживает высокие локальные концентрации эстрогенов и сохраняет способность к активному метаболизму половых стероидов, что препятствует развитию висцерального ожирения, характерного для женщин в постменопаузе [25]. Хотя механизмы гормональной регуляции распределения жировой ткани сложны и включают эффекты на липолиз, липогенез и чувствительность к инсулину, наши данные указывают на дополнительный, ранее не описанный механизм: замедление перераспределения жировой ткани на фоне МГТ происходит не только за счет прямого метаболического действия эстрогенов, но и опосредованно через ингибирование адипогенной дифференцировки МСК половыми стероидами.

В нашем исследовании показана выраженная индивидуальная вариабельность адипогенного потенциала МСК в постменопаузе. Эта вариабельность обусловлена не только возрастом и временем наступления менопаузы, но и индивидуальной историей гормональной терапии. Показательным примером является пациентка 4, у которой на фоне непродолжительного локального применения эстриола сохранился относительно высокий базовый адипогенез, сопоставимый с показателями более молодых пациенток. Такая индивидуальная вариабельность подчеркивает необходимость учета анамнестических данных, включая историю применения гормональных препаратов, при интерпретации функциональных свойств МСК и разработке персонализированных подходов к коррекции постменопаузальных нарушений.

Проведенное нами исследование вписывается в современные представления о клинических и молекулярных механизмах старения женского организма и меняющегося баланса эстрогенов и андрогенов с утратой функции яичников [12, 26]. Полученные данные хорошо соотносятся с существующими данными о влиянии дефицита эстрогенов на метаболические процессы, регенерацию тканей и патогенез постменопаузальных заболеваний [27–30]. Подход с использованием МСК или их секретом для таргетной терапии может открыть новые перспективные методы коррекции постменопаузальных патологий без системной гормональной нагрузки [19, 20].

Вместе с тем, выявленная значительная межиндивидуальная вариабельность функциональных свойств МСК требует дальнейшего изучения механизмов регуляции их дифференцировки и сенесценции с учетом гормонального статуса, генетического и эпигенетического контекста каждой пациентки. Это подчеркивает необходимость комплексного и персонализированного подхода как при выборе традиционной менопаузальной гормональной терапии, так и при разработке новых биотехнологических методов на основе МСК для лечения женщин в постменопаузе.

Ограничения исследования и направление будущих исследований

Малый размер выборки ($n = 2-3$) существенно ограничивает статистическую мощность исследования и снижает возможность экстраполяции результатов на более широкую популяцию женщин в менопаузе. Группа перименопаузы представлена всего одной пациенткой (ID 3), что не позволяет надежно оценить динамику изменений на стадии переходного периода. Полученные данные указывают на потенциально преждевременное снижение адипогенеза, однако этот вывод требует подтверждения на более крупной когорте.

В дальнейшем планируется расширить выборку пациентов, что позволит повысить статистическую мощность, уменьшить влияние межиндивидуальной вариабельности и валидировать результаты. Значительная вариабельность базового адипогенеза (12–42% у

постменопаузальных пациенток) может быть связана с индивидуальными различиями в гормональном статусе, наличием сопутствующих заболеваний (гипертония, ИБС) и особенностями терапии (например, топическое применение эстриола у пациентки 4). Эти факторы усложняют разграничение эффектов, связанных непосредственно с менопаузой, и влияния индивидуальных характеристик пациенток.

Кроме того, исследование основано исключительно на образцах абдоминальной подкожной жировой ткани, что не позволяет оценить влияние гормональных факторов на висцеральную жировую ткань. В будущих работах предполагается включение различных типов жировой ткани для более комплексной оценки влияния менопаузы на адипогенный потенциал.

Выводы

Продемонстрировано, что менопаузальный переход снижает способность мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) из подкожной жировой клетчатки к адипогенной дифференцировке. Это запускает каскад изменений в жировой ткани: уменьшение доли молодых адипоцитов, гипертрофию зрелых клеток и падение локальной активности метаболизма эстрогенов. Половые стероиды (17 β -эстрадиол, тестостерон) и ПТГ усиливают ингибирование адипогенеза у женщин в постменопаузе по сравнению с репродуктивным возрастом, что свидетельствует о сдвиге гормональной чувствительности МСК после угасания функции яичников. Этот механизм может объяснить замедление перераспределения жировой ткани на фоне МГТ не только за счет прямого метаболического действия эстрогенов, но и через модуляцию дифференцировки МСК. Для углубленного понимания механизмов, определяющих сдвиг гормональной чувствительности МСК в постменопаузе, рекомендуется дальнейшее изучение посттранскрипционной регуляции и сенесценции этих клеток с учетом генетических и эпигенетических факторов. Результаты такого анализа могут быть использованы при разработке клеточных препаратов на основе секретом МСК для коррекции метаболических нарушений в постменопаузе.

Литература

- Jin W-J, et al. Differential responsiveness to 17 β -estradiol of mesenchymal stem cells from postmenopausal women between osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporos. Int.* 2012; 23 (10): 2469–78.
- Niada S, et al. 17 β -estradiol differently affects osteogenic differentiation of mesenchymal stem/stromal cells from adipose tissue and bone marrow. *Differentiation.* 2016; 92 (5): 291–7.
- Naji A, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76 (17): 3323–48.
- Isern J, Méndez-Ferrer S. Stem Cell Interactions in a Bone Marrow Niche. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2011; 9 (4): 210–8.
- Tucker JAL, et al. The Effect of the Menstrual Cycle on Energy Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutr Rev.* 2025; 83 (3): e866–e876.
- Nordin BEC, et al. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61 (1): 123–30.
- Ogita M, et al. Differentiation and Proliferation of Periosteal Osteoblast Progenitors Are Differentially Regulated by Estrogens and Intermittent Parathyroid Hormone Administration. *Endocrinology.* 2008; 149 (11): 5713–23.
- Chechekhina E, et al. Extracellular Vesicles of Adipose Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Propagate Senescent Phenotype by Affecting PTEN Nuclear Import. *Int J Mol Sci.* 2025; 26 (15): 7164.
- Chechekhina ES, et al. Changes in Noradrenaline- and Serotonin-Dependent Intracellular Signaling in Senescent Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Cell Tiss Biol.* 2026; 20: 200–11.
- Voynova E, et al. Declined adipogenic potential of senescent MSCs due to shift in insulin signaling and altered exosome cargo. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 1050489.
- Weng Z, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell Senescence: Hallmarks, Mechanisms, and Combating Strategies. *Stem Cells Transl Med.* 2022; 11 (4): 356–71.
- Chazenbalk G, et al. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids.* 2013; 78 (9): 920–6.
- Li J, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 52: 88–98.
- Cox-York KA, et al. Region-specific effects of oestradiol on adipose-derived stem cell differentiation in post-menopausal women. *J Cell Mol Med.* 2017; 21 (4): 677–84.

15. Syed FA, et al. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2008; 19 (9): 1323–30.
16. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3 (дата обращения: 25.02.2026).
17. Andreeva EN, Sheremetyeva EV. The role of estril in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Probl Endokrinol*. 2022; 68 (6): 157–63.
18. Islam RM, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7 (10): 754–66.
19. Chen Y, et al. Enhancing osteoporosis treatment with engineered mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: mechanisms and advances. *Cell Death Dis*. 2024; 15 (2): 119.
20. Guo C, et al. Mesenchymal stem cells therapy improves ovarian function in premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis based on preclinical studies. *Front Endocrinol*. 2023; 14.
21. Hetemäki N, et al. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (12): 4588–95.
22. Anderson LA, et al. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (10): 5045–51.
23. Blouin K, et al. Effects of androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72 (2): 176–88.
24. Hetemäki N, et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021; 209: 105849.
25. Hetemäki N, et al. Adipose Tissue Sex Steroids in Postmenopausal Women With and Without Menopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025; 110 (2): 511–22.
26. Kim C, et al. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. *Womens Midlife Health*. 2017; 3 (1): 9.
27. Greendale GA, et al. Changes in Regional Fat Distribution and Anthropometric Measures Across the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (9): 2520–34.
28. Kodoth V, Scaccia S, Aggarwal B. Adverse Changes in Body Composition During the Menopausal Transition and Relation to Cardiovascular Risk: A Contemporary Review. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2022; 3 (1): 573–81.
29. Fenton A. Weight, Shape, and Body Composition Changes at Menopause. *J Life Health*. 2021; 12 (3): 187–92.
30. Piché M-E, et al. Regional body fat distribution and metabolic profile in postmenopausal women. *Metabolism*. 2008; 57 (8): 1101–7.

References

1. Jin W-J, et al. Differential responsiveness to 17 β -estradiol of mesenchymal stem cells from postmenopausal women between osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporos. Int*. 2012; 23 (10): 2469–78.
2. Niada S, et al. 17 β -estradiol differently affects osteogenic differentiation of mesenchymal stem/stromal cells from adipose tissue and bone marrow. *Differentiation*. 2016; 92 (5): 291–7.
3. Naji A, et al. Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (17): 3323–48.
4. Isern J, Méndez-Ferrer S. Stem Cell Interactions in a Bone Marrow Niche. *Curr. Osteoporos. Rep*. 2011; 9 (4): 210–8.
5. Tucker JAL, et al. The Effect of the Menstrual Cycle on Energy Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutr Rev*. 2025; 83 (3): e866–e876.
6. Nordin BEC, et al. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61 (1): 123–30.
7. Ogita M, et al. Differentiation and Proliferation of Periosteal Osteoblast Progenitors Are Differentially Regulated by Estrogens and Intermittent Parathyroid Hormone Administration. *Endocrinology*. 2008; 149 (11): 5713–23.
8. Chechekhina E, et al. Extracellular Vesicles of Adipose Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Propagate Senescent Phenotype by Affecting PTEN Nuclear Import. *Int J Mol Sci*. 2025; 26 (15): 7164.
9. Chechekhina ES, et al. Changes in Noradrenaline- and Serotonin-Dependent Intracellular Signaling in Senescent Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. *Cell Tiss Biol*. 2026; 20: 200–11.
10. Voynova E, et al. Declined adipogenic potential of senescent MSCs due to shift in insulin signaling and altered exosome cargo. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 1050489.
11. Weng Z, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell Senescence: Hallmarks, Mechanisms, and Combating Strategies. *Stem Cells Transl Med*. 2022; 11 (4): 356–71.
12. Chazenbalk G, et al. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. *Steroids*. 2013; 78 (9): 920–6.
13. Li J, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020; 52: 88–98.
14. Cox-York KA, et al. Region-specific effects of oestradiol on adipose-derived stem cell differentiation in post-menopausal women. *J Cell Mol Med*. 2017; 21 (4): 677–84.
15. Syed FA, et al. Effects of estrogen therapy on bone marrow adipocytes in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2008; 19 (9): 1323–30.
16. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/117_3 (дата обращения: 25.02.2026).
17. Andreeva EN, Sheremetyeva EV. The role of estril in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. *Probl Endokrinol*. 2022; 68 (6): 157–63.
18. Islam RM, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7 (10): 754–66.
19. Chen Y, et al. Enhancing osteoporosis treatment with engineered mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: mechanisms and advances. *Cell Death Dis*. 2024; 15 (2): 119.
20. Guo C, et al. Mesenchymal stem cells therapy improves ovarian function in premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis based on preclinical studies. *Front Endocrinol*. 2023; 14.
21. Hetemäki N, et al. Estrogen Metabolism in Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (12): 4588–95.
22. Anderson LA, et al. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (10): 5045–51.
23. Blouin K, et al. Effects of androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72 (2): 176–88.
24. Hetemäki N, et al. Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021; 209: 105849.
25. Hetemäki N, et al. Adipose Tissue Sex Steroids in Postmenopausal Women With and Without Menopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025; 110 (2): 511–22.
26. Kim C, et al. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. *Womens Midlife Health*. 2017; 3 (1): 9.
27. Greendale GA, et al. Changes in Regional Fat Distribution and Anthropometric Measures Across the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (9): 2520–34.
28. Kodoth V, Scaccia S, Aggarwal B. Adverse Changes in Body Composition During the Menopausal Transition and Relation to Cardiovascular Risk: A Contemporary Review. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2022; 3 (1): 573–81.
29. Fenton A. Weight, Shape, and Body Composition Changes at Menopause. *J Life Health*. 2021; 12 (3): 187–92.
30. Piché M-E, et al. Regional body fat distribution and metabolic profile in postmenopausal women. *Metabolism*. 2008; 57 (8): 1101–7.

NGS-ТЕХНОЛОГИИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА

М. С. Балашова^{1,2}, Н. А. Жученко¹, И. Г. Тулузановская¹ ✉, О. С. Глотов^{3,4,5}, О. С. Сенина¹, Т. М. Игнатова⁶, А. Ю. Асанов¹¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия² Российский научный центр хирургии имени Б. В. Петровского, Москва, Россия³ Московский научно-практический центр лабораторных исследований, Москва, Россия⁴ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Россия⁵ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия⁶ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва, Россия

На протяжении нескольких десятилетий болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) остается в фокусе внимания широкого круга специалистов: гепатологов, терапевтов, неврологов, генетиков и др. Однако несмотря на значительный прогресс в понимании ее молекулярных основ, одной из ключевых нерешенных проблем остается установление четких корреляций между генотипом и клиническим фенотипом заболевания. Целью работы было выявить закономерности между генетическими вариантами в гене *ATP7B* и клиническими проявлениями БВК на основе метода секвенирования нового поколения. В работе использовали данные 81 пациента с БВК, которых наблюдали в период с 2015 по 2019 гг. Молекулярно-генетическое исследование образцов биоматериала (кровь) проводили методом NGS. При анализе результатов молекулярно-генетического исследования методом таргетного NGS выявлен 31 патогенный вариант. Наибольшую частоту имели варианты: c.3207C>A (p.His1069Gln) — 51,85% аллелей, c.3190G>A (p.Glu1064Lys) — 8,64% аллелей и c.3402delC (p.Ala1135fs) — 6,17% аллелей. Установлена умеренная корреляция генотипа и фенотипа: патогенные варианты (нонсенс, фреймшифт, сплайсинг) в гомо- или компаунд-гетерозиготном состоянии ассоциированы с тяжелым поражением печени, выраженной степенью цирроза и более низким уровнем холинэстеразы. Полученные данные подчеркивают важность молекулярно-генетической диагностики для уточнения диагноза БВК и прогнозирования тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, ген *ATP7B*, корреляция генотип-фенотип, секвенирование нового поколения

Вклад авторов: М. С. Балашова — курация пациентов, анализ данных NGS, написание статьи; Н. А. Жученко — обзор и анализ литературы, написание статьи; И. Г. Тулузановская — курация пациентов, анализ литературы, обработка и написание статьи; О. С. Глотов — подготовка данных молекулярно-генетического исследования, редактирование статьи; О. С. Сенина — работа с данными, редактирование статьи; Т. М. Игнатова — анализ литературы, редактирование статьи; А. Ю. Асанов — анализ литературы, написание и редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 07-23, от 27 апреля 2023 г.). Все участники исследования либо их законные представители подписали добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Инна Геннадьевна Тулузановская
ул. Еланского, д. 2, строение 2, г. Москва, 119435, Россия; inna_t77@mail.ru

Статья получена: 24.02.2026 **Статья принята к печати:** 11.03.2026 **Опубликована онлайн:** 01.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.012

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

NGS TECHNOLOGY AS A TOOL FOR THE WILSON'S DISEASE DIAGNOSIS AND SEVERITY ASSESSMENT

Balashova MS^{1,2}, Zhuchenko NA¹, Tuluzanovskaya IG¹ ✉, Glotov OS^{3,4,5}, Senina OS¹, Ignatova TM⁶, Asanov AYU¹¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia² Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia³ Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research, Moscow, Russia⁴ Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russia⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia⁶ State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center named after A. I. Burnazyan, Moscow, Russia

For several decades, Wilson's disease (WD) has remained the focus of attention for a wide range of specialists, including hepatologists, general practitioners, neurologists, geneticists, etc. However, despite significant advances in understanding its molecular basis, establishing clear correlations between the genotype and clinical phenotype of the disease remains a key unresolved issue. The study aimed to identify patterns between genetic variants in the *ATP7B* gene and the WD clinical manifestations using next-generation sequencing. The data from 81 WD patients, who were followed up between 2015 and 2019, were used in the study. Molecular genetic testing of biomaterial (blood) samples was performed by NGS. The analysis of the molecular genetic testing results using targeted NGS revealed 31 pathogenic variants. The following variants were the most frequent: c.3207C>A (p.His1069Gln) — 51.85% alleles, c.3190G>A (p.Glu1064Lys) — 8.64% alleles, and c.3402delC (p.Ala1135fs) — 6.17% alleles. A moderate correlation between genotype and phenotype was established: pathogenic variants (nonsense, frameshift, splicing) in the homo- or compound heterozygous state are associated with severe liver damage, severe degree of cirrhosis, and lower cholinesterase levels. The data obtained emphasize the importance of molecular genetic diagnosis for clarifying the diagnosis of WD and predicting the disease severity.

Keywords: Wilson's disease, *ATP7B* gene, genotype-phenotype correlation, next-generation sequencing

Author contribution: Balashova MS — follow-up of patients, NGS data analysis, manuscript writing; Zhuchenko NA — literature review and analysis, manuscript writing; Tuluzanovskaya IG — follow-up of patients, literature analysis and processing, manuscript writing; Glotov OS — molecular genetic testing data preparation, manuscript editing; Senina OS — data entry, manuscript writing; Ignatova TM — literature analysis, manuscript editing; Asanov AYU — literature analysis, manuscript writing and editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Sechenov University (protocol No. 07-23 dated 27 April 2023). All subjects or their legal representatives submitted the informed consent for participation in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Inna G. Tuluzanovskaya
Yelansky, 2, bld. 2, 119435, Moscow, Russia; inna_t77@mail.ru

Received: 24.02.2026 **Accepted:** 11.03.2026 **Published online:** 01.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.012

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК, OMIM #277900) — аутосомно-рецессивное нарушение метаболизма меди, обусловленное патогенными и вероятно-патогенными вариантами в гене *ATP7B*, кодирующем медь-транспортную АТФазу гепатоцитов [1]. Заболевание характеризуется чрезмерным накоплением меди в печени, головном мозге, роговице и других органах, что приводит к широкому спектру клинических проявлений: от острой печеночной недостаточности и цирроза до неврологических и психиатрических симптомов. Несмотря на моногенный характер, фенотипическая гетерогенность БВК исключительно велика: возраст манифестации варьирует от 2 до 72 лет, а клиническая картина может включать как изолированное поражение печени, так и неврологические симптомы без печеночной недостаточности, их сочетание, а также разнообразные внепеченочные проявления [1].

Одной из ключевых причин такой вариативности является генотип-фенотипическая корреляция. На сегодняшний день описано более 1000 вариантов в *ATP7B*, ассоциируемых с БВК; ряд исследований демонстрирует связь определенных вариантов с более ранним началом и тяжелым течением заболевания или с поздней манифестацией и преимущественно печеночной формой [2, 3].

В различных популяциях генотип-фенотипические различия проявляются с учетом наиболее частого/мажорного варианта. Так, в Европе наиболее частым вариантом является р.His1069Gln (H1069Q), который в гомозиготном состоянии связан с поздним началом заболевания (средний возраст около 20 лет) и преобладанием неврологических симптомов [3, 4]. В восточноазиатских популяциях доминирует патогенный вариант р.Arg778Leu (R778L), который ассоциирован с более ранним началом (часто в детском возрасте) и преимущественно печеночной формой [2, 5].

В некоторых регионах встречаются уникальные/специфические частые нуклеотидные последовательности (например, с.-436_-422del в Индии и р.Val1146Met на Сардинии), также демонстрирующие характерные клинические особенности [6].

Метаанализы подтверждают, что нонсенс- и frameshift-варианты, приводящие к полному отсутствию функционального белка, коррелируют с более тяжелым и ранним течением, тогда как миссенс-варианты, сохраняющие остаточную активность *ATP7B*, чаще ассоциированы с более мягким фенотипом и поздним дебютом [2, 7].

Таким образом, понимание генотип-фенотипических корреляций при болезни Вильсона–Коновалова имеет не только теоретическое, но и практическое значение: позволяет прогнозировать течение заболевания, определять приоритет скрининга в конкретных этнических группах и, возможно, в будущем разрабатывать персонализированные подходы к терапии.

Цель работы — выявить закономерности между генетическими вариантами в гене *ATP7B* и клиническими проявлениями болезни Вильсона–Коновалова на основе секвенирования нового поколения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на основе анализа данных 81 пациента с диагнозом «болезнь Вильсона–Коновалова», верифицированным методом NGS (next generation sequencing). Информация получена из клиничко-генетической базы данных, содержащей сведения о 296 пациентах с БВК. Наблюдение за пациентами осуществлялось в

Клиническом центре (Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии имени Е. М. Тареева) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) с 2015 по 2019 гг.

Диагноз БВК устанавливали в соответствии с российскими и европейскими клиническими рекомендациями, применением Лейпцигской балльной шкалы (Лейпциг, 2001). Основные критерии постановки диагноза: результаты молекулярно-генетического исследования гена *ATP7B*; характерные клинические проявления (печеночные и неврологические симптомы, кольцо Кайзера–Флейшера); показатели обмена меди.

Лабораторная диагностика включала: клинический анализ крови и мочи; биохимический анализ крови (с оценкой уровня активности трансаминаз печени, липидного профиля, показателей обмена железа); исследование показателей обмена меди (церулоплазмин в плазме крови, медь в суточной моче). Инструментальные методы включали: УЗИ брюшной полости; офтальмологическое обследование с использованием щелевой лампы.

Молекулярно-генетическое исследование образцов биоматериала (кровь) методом NGS проводили на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта». Применяли таргетную NGS-панель, включающую ген *ATP7B* и ряд потенциальных генетических модификаторов: *HFE*, *COMMD1*, *XIAP*, *CFTR*, *APOE*, *PRNP*.

Панель реализована на платформе NimbleGen SeqCap EZ Choice (151012_HG38_CysFib_EZ_HX3, ROCHE, Швейцария). Секвенирование выполняли с использованием системы MiSeq Sequencing System (Illumina, США), обеспечивающей высокопроизводительное полногеномное секвенирование.

Подтверждение выявленных вариантов проводили с применением секвенирования по Сэнгеру.

Биоинформатический анализ

Биоинформатический анализ результатов секвенирования образцов ДНК проводили с помощью следующих программ: «GeneTalk» (<https://www.gene-talk.de/>), «UGENE» (<http://ugene.unipro.ru/>), «IonReporter» (<https://ionreporter.lifetechnologies.com/ir/>), «PolyPhen-2» (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/) и «PAPi» (<http://papi.unipv.it/>).

Полученные данные интерпретировали в соответствии с рекомендациями Руководства по интерпретации данных [8, 9].

Для прогнозирования эффекта вариантов использовали программы предсказания патогенности: SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), PolyPhen-2 (genetics.bwh.harvard.edu/pph2/), ClinVar, PROVEAN, fathmm-MKL, WilsonGen и другие.

Статистический анализ

В ходе исследования использовали стандартные методики статистического анализа. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ «IBM SPSS Statistics» (США), а также программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из сформированной клиничко-генетической базы данных пациентов с БВК [10] были выбраны материалы пациентов с NGS-исследованием гена *ATP7B*. Общее количество пациентов 81 (из них 23 мужчины и 58 женщин), средний

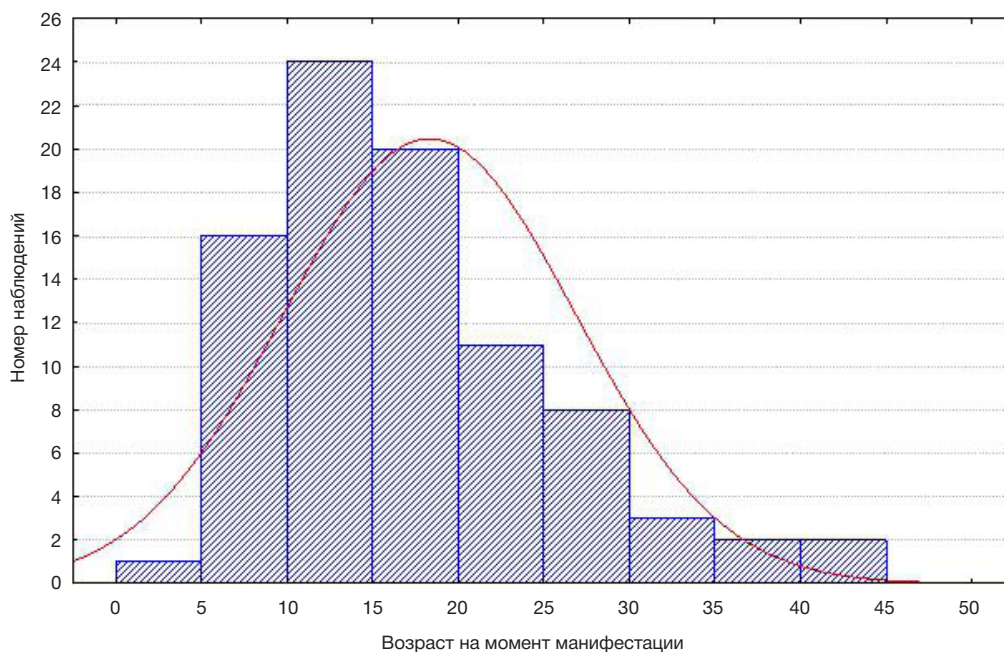


Рис. Возраст пациентов на момент манифестации заболевания

возраст пациентов на момент обследования составил $29,21 \pm 6,5$ (от 8 до 68 лет).

Клиническая характеристика

У подавляющего большинства (60%) больных преобладали признаки поражения печени. У 65,72% этих больных были только печеночные проявления, а у 34,28% больных имели место минимальные неврологические проявления.

Сочетание печеночных и церебральных проявлений (неврологических и психиатрических) выявлено у 31%. Бессимптомное течение (выявлено при семейном скрининге; лечение начато до манифестации) — у 9%. Средний возраст пациентов, выявленных при семейном скрининге, — 15,85 (от 7 до 27 лет).

Варианты дебюта БВК были разделены по тяжести течения: тяжелое течение (декомпенсированный цирроз, фульминантный гепатит, печеночная недостаточность) — 25,8%; относительно нетяжелое течение (хронический гепатит, цирроз без недостаточности, внепеченочные проявления) — 38,5%; внепеченочная патология — 35,7% случаев.

Средний возраст манифестации БВК — $18,21 \pm 8,55$ (от 5 до 45 лет) (рисунок).

При оценке биохимических маркеров также установлено, что средний уровень церулоплазмينا у пациентов достигал 0,113 г/л. Распределение значений по группам выглядело следующим образом: у 38,7% пациентов уровень был ниже 0,1 г/л, у половины обследованных (50%) от 0,1 до 0,2 г/л, а у 11,3% показатели оставались в пределах нормы (свыше 0,2 г/л).

Анализ суточной экскреции меди с мочой показал среднее значение 466,75 мкг/сут при значительном разбросе данных (среднеквадратичное отклонение — 635,82). Лишь у небольшого числа пациентов (4,6%) показатель не превышал нормативные 50 мкг/сут.

Анализ сроков постановки диагноза показал значительную задержку в большинстве случаев. Лишь у трети пациентов (33%) болезнь Вильсона–Коновалова была выявлена в первые три месяца после появления симптомов. У 29% больных диагностика заняла от трех месяцев до года, у

30% — от года до десяти лет, а у 8% пациентов диагноз был установлен лишь спустя более десяти лет после начала заболевания.

В ходе терапии 48,8% пациентов получали комбинированное лечение Д-ПАМ и сульфатом цинка. Монотерапию Д-ПАМ проходили 40,2%, а 8,5% принимали исключительно сульфат цинка. Средняя продолжительность медь-элиминирующей терапии до достижения клинической стабилизации составила $10,25 \pm 4,7$ месяцев, при этом индивидуальный диапазон варьировался от 2 до 36 месяцев.

Динамику развития БВК оценивали не ранее чем через два года после диагностики и старта лечения (табл. 1). В клинике имени Е. М. Тареева пациенты наблюдались в среднем 5,8 лет; при этом самый длительный период наблюдения составил 46 лет.

Спектр и частота патогенных и вероятно-патогенных вариантов в гене *ATP7B*

В исследовании проведено секвенирование гена *ATP7B* у 81 пациента с подтвержденной БВК. Основная группа пациентов относится к русским. Всего выявлен 31 патогенный вариант, их перечень, характеристика и частота встречаемости представлены в табл. 2.

NGS позволил выявить нуклеотидные последовательности на обеих хромосомах у 96% и на 98% аллелей. У 4% пациентов (2% аллелей) кандидатных вариантов не было обнаружено, несмотря на развернутую клиническую картину БВК.

Среди выявленных нуклеотидных последовательностей доминировали три варианта: с.3207C>A (p.His1069Gln) — самый распространенный, выявлен на 51,85% аллелей; с.3190G>A (p.Glu1064Lys) — обнаружен на 8,64% аллелей; с.3402delC (p.Ala1135fs) — отмечен на 6,17% аллелей. Большинство пациентов (72,5%) оказались компаунд-гетерозиготными, в 16,15% случаев выявлены единичные редкие варианты гена *ATP7B*. Выявлены ранее не описанные варианты, потенциально связанные с развитием БВК: с.1870-8A>G; с.3655A>T (p.Ile1219Phe); с.3036dupC (p.Lys1013fs).

По своему эффекту варианты распределились следующим образом: 73,33% — миссенс, 14% аллелей — фреймшифт,

Таблица 1. Динамика течения заболевания

| Показатели | Первичное обследование | Повторное обследование |
|---|------------------------|------------------------|
| Цирроз печени (декомпенсированный) | 23,90% | 0 |
| Неврологическая симптоматика (включая нарушение сна, головные боли) | 29,10% | 20,90% |
| Поражение почек | 15,10% | 10,50% |
| Кольцо Кайзера–Флейшера | 72,10% | 19,80% |
| Гепатомегалия (УЗИ) | 64% | 42,80% |
| Жалобы (без жалоб) | 30,60% | 40,70% |

4,67% — варианты сайтов сплайсинга, 4% — нонсенс, 4% — индел. Варианты обнаружены во всех экзонах гена *ATP7B*, кроме 1, 3, 5, 9, 10, 12 и 21.

Оценка взаимосвязи между нуклеотидными вариантами и тяжестью течения БВК

В исследовании анализировали связь между эффектом нуклеотидных последовательностей в гене *ATP7B* и тяжестью течения БВК. В качестве критериев тяжести течения заболевания рассматривали следующие: возраст

манифестации (три категории: до 15 лет; 15–31 год; старше 31 года); степень поражения печени на момент дебюта болезни (декомпенсированный цирроз — 33%, компенсированный цирроз — 49,4%, отсутствие цирроза — 17,3%).

Нуклеотидные последовательности группировали в зависимости от их потенциального влияния на белковый продукт (табл. 3).

1. Тяжелые нарушения на обеих копиях гена — нонсенс-варианты, фреймшифт-варианты, варианты сайта сплайсинга.

Таблица 2. Выявленные варианты гена *ATP7B*

| Домен | Экзон | Вариант | Эффект | Частота, % |
|-----------------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------|
| Металл-связывающий | 2 | c.331C>T (p.Gln111*) | stop | 1,85 |
| | 2 | c.403_404delTC(p.Ser135fs) | frameshift | 0,62 |
| | 2 | c.414_415insAG (p.Pro139fs) | frameshift | 1,24 |
| | 4 | c.1630C>T (p.Gln544*) | stop | 0,62 |
| Трансмембранный | 6 | c.1870-8A>G | splicing | 0,62 |
| | 7 | c.1969A>C (p.Ser657Arg) | missens | 0,62 |
| | | c.1971dupC (p.Met658fs) | frameshift | 0,62 |
| | | c.2121+3A>G | splicing | 0,62 |
| | 8 | c.2128G>A (p.Gly710Ser) | missens | 0,62 |
| | | c.2293G>A (p.Asp765Asn) | missens | 0,62 |
| | | c.2304dupC (p.Met769fs) | frameshift | 4,94 |
| | | c.2332C>G (p.Arg778Gly) | missens | 2,47 |
| c.2336G>A (p.Trp779*) | | stop | 0,62 | |
| Фосфатазный | 11 | c.2605G>T (p.Gly869*) | stop | 0,62 |
| Трансмембранный | 13 | c.2998G>A (p.Gly1000Arg) | missens | 0,62 |
| | | c.3036dupC (p.Lys1013fs) | frameshift | 1,23 |
| Фосфорилирующий | 14 | c.3190G>A (p.Glu1064Lys) | missens | 8,64 |
| | | c.3207C>A (p.His1069Gln) | missens | 51,85 |
| Трансмембранный | 15 | c.3402delC (p.Ala1135fs) | frameshift | 6,17 |
| | 16 | c.3556+1G>T | splicing | 0,62 |
| АТФ-связывающий | 17 | c.3098C>T(p.Thr1033Ile) | missens | 0,62 |
| | | c.3646G>A (p.Val1216Met) | missens | 0,62 |
| | | c.3649_3654delGTTCTG | indel | 4,32 |
| | | c.3655A>T (p.Ile1219Phe) | missens | 0,62 |
| | | c.3659C>T (p.Thr1220Met) | missens | 0,62 |
| Фосфорилирующий | 18 | c.3809A>G (p.Asn1270Ser) | missens | 0,62 |
| Трансмембранный | 19 | c.3948delG (p.Thr1317fs) | frameshift | 0,62 |
| | | c.3955C>T (p.Arg1319*) | stop | 0,62 |
| | | c.3965G>C (p.Arg1322Pro) | missens | 0,62 |
| С-конец (стабилизирующая функция) | 20 | c.4022G>A (p.Gly1341Asp) | missens | 0,62 |
| | | c.4125-2A>G | splicing | 2,47 |

Примечание: адаптировано из [11].

Таблица 3. Распределение пациентов при группировке по потенциальному эффекту нуклеотидных последовательностей

| Генотип | Доля отдельных генотипов | Группа тяжести по мутации | Доля групп по эффекту |
|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------|
| frameshift/ frameshift | 3% | 1 | 8% |
| frameshift /nonsense | 2% | | |
| frameshift/splising | 3% | | |
| frameshift /indel | 3% | 2 | 34% |
| frameshift /missense | 19% | | |
| missense / nonsense | 8% | | |
| missense / splising | 4% | | |
| missense / missense | 56% | 3 | 58% |
| missense / indel | 2% | | |

2. Смешанный эффект — на одной копии гена тяжелые нарушения (нонсенс, фреймшифт, сплайсинг), на второй — относительно мягкие (миссенс-варианты, инделы).

3. Мягкие нарушения на обеих копиях гена — миссенс-варианты, инделы.

Возраст манифестации: статистически достоверной связи между генотипом (по эффекту нуклеотидных последовательностей на синтез белка) и возрастом дебюта заболевания не выявлено; случаи поздней манифестации (≥ 31 года) зафиксированы только у пациентов, гомозиготных либо компаунд-гетерозиготных по мажорному варианту.

Поражение печени: отсутствие цирроза чаще отмечалось у гомозиготных и компаунд-гетерозиготных носителей вариантов с.3207C>A (p.His1069Gln) (15% против 2,3%); у пациентов с нонсенс-, фреймшифт- или сплайсинг-вариантами на обеих копиях гена *ATP7B* при манифестации чаще наблюдался декомпенсированный цирроз печени, а возраст дебюта составлял менее 15 лет.

Таким образом, выявлена корреляция:

между типом манифестации БВК и генотипом (по эффекту нуклеотидной последовательности на синтез белка) выявлена умеренная связь: коэффициент корреляции $r = -0,305$ ($p = 0,009$);

между степенью цирроза печени по Чайлд–Пью и потенциальным эффектом нуклеотидных вариантов — умеренная связь $r = -0,374$ ($p = 0,004$);

между уровнем холинэстеразы (ХЭ) в крови и эффектом нуклеотидных последовательностей — умеренная связь $r = 0,5368$ ($p = 0,004$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе представлены данные пациентов с диагнозом «болезнь Вильсона–Коновалова», верифицированным методом NGS, и результатами анализа связи между тяжестью течения заболевания и типами вариантов в гене *ATP7B*.

Анализ показал, что полученные данные согласуются с актуальными представлениями о клинических проявлениях и генетическом разнообразии БВК. В частности, подтверждено, что варианты с полной утратой функции белка коррелируют с более тяжелой формой заболевания. Вместе с тем обнаружены некоторые специфические черты, отличающие исследуемую когорту.

Подтверждаются клинический полиморфизм заболевания и преобладание абдоминальной формы [12–14]. Возраст манифестации и сроки диагностики соответствуют мировым тенденциям [12, 15]. Однако отмечены и некоторые отличия. Так, доля бессимптомных случаев (30,6%) в нашей выборке выше, чем в большинстве опубликованных исследований (10–20%) [16].

На сегодняшний день метод NGS активно используют для изучения генетических особенностей БВК по всему миру. В нашем исследовании наиболее частым оказался вариант с.3207C>A (p.His1069Gln) (51,85% аллелей), что соответствует данным по России и Восточной Европе [17, 18]. Вторым по частоте стал вариант с.3190G>A (p.Glu1064Lys) (8,63% аллелей), третья по частоте — с.3402delC (p.Ala1135fs) (6,17% аллелей). На 16,15% аллелей выявлены редкие мутации. Три нуклеотидных варианта (с.1870–8A>G, с.3655A>T, с.3036dupC) впервые описаны как патогенные для БВК.

В работе ученых с Дальнего Востока была проанализирована когорта из 100 человек из Восточной Евразии. Мажорная нуклеотидная последовательность p.His1069Gln (с.3207C>A) была выявлена у 48% пациентов (в гомозиготной форме — у 30%); вариант p.Glu1064Lys (с.3190G>A) — у 20%; вариант p.Met769HisfsTer26 (с.2304insC) — 8%, другие варианты составили 23,9% [17].

По данным Human Gene Mutation Database в гене *ATP7B* распределение типов нуклеотидных последовательностей (60% — миссенс- и нонсенс-варианты; 26% — инделы, 9% — варианты сайтов сплайсинга) схоже и в нашем

Таблица 4. Информативность в зависимости от объема генетического исследования

| Объем исследования | Информативность, % | |
|--|--------------------|------------|
| | По пациентам | По аллелям |
| Только с.3207C>A | 72,90% | 51,85% |
| 12 частых вариантов: с.1340_1343del4, с.1770incT, с.2304insC, с.2532delCA, с.3026_3028delTCA, с.3029insT, с.3031insC, с.3207C>A, с.3402delC, с.3627_3630del4, с.3649_3654del6, с.3942delAT, 3947delL | 88,30% | 62,80% |
| NGS гена <i>ATP7B</i> | 96% | 98% |

исследовании, но с более высокой долей миссенс-вариантов (73,33%) [19].

Дополнительно мы провели сравнение спектра выявленных в данном исследовании нуклеотидных последовательностей в гене *ATP7B* с наиболее распространенной в РФ диагностической панелью для болезни Вильсона–Коновалова (табл. 4). Из 12 вариантов, включенных в рутинную диагностическую панель, в обследованной выборке обнаружены четыре варианта: с.2304insC; с.3207C>A; с.3402delC; с.3649_3654del6. Выявлены три варианта, которые регулярно регистрировались у обследованных нами пациентов, но не входящие в стандартную панель: с.2332C>G (p.Arg778Gly); с.4125–2A>G; с.3190G>A (p.Glu1064Lys).

Молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (NGS) продемонстрировало высокую информативность в выявлении патогенных вариантов при БВК. Стандартная диагностическая панель, применяемая в РФ, охватывает лишь часть спектра вариантов, характерных для российской популяции пациентов с БВК. Метод NGS позволяет выявлять как распространенные, так и редкие варианты, не включенные в стандартные панели. Полученные данные обосновывают необходимость расширения существующих диагностических панелей с учетом региональных особенностей генетического профиля пациентов.

В ходе исследования оценена взаимосвязь между генетическими особенностями (тип варианта, его патогенетический эффект) и клиническими проявлениями БВК, а именно тяжестью течения. Также не выявлено статистически значимой корреляции между гомозиготным носительством мажорного варианта и тяжестью течения заболевания, и иными анализируемыми клиническими показателями, а также возрастом и полом, как и в исследовании Ferenci [14].

Установлена достоверная связь между нуклеотидными последовательностями, существенно нарушающими функцию белкового продукта (нонсенс, фреймшифт, варианты сайта сплайсинга), и следующими клиническими признаками: манифестация БВК с тяжелым поражением печени; более выраженный цирроз печени на момент диагностики; сниженный уровень холинэстеразы (ХЭ).

Полученные результаты согласуются с некоторыми исследованиями. Так, в одной из работ значимая корреляция была выявлена только для нонсенс-мутаций, а для миссенс-мутаций она была слабая или отсутствовала [4]. Была продемонстрирована корреляция между нонсенс- и фреймшифт-вариантами и более ранним дебютом заболевания, а также тяжелым течением БВК [20].

В ряде крупных исследований показана лишь слабая или отсутствующая генотип-фенотипическая корреляция. Согласно исследованию китайских ученых, генотип объясняет только 38% варибельности возраста дебюта [7].

По данным EuroWilson registry, генотип объясняет около 27% варибельности возраста дебюта и менее 20% варибельности формы заболевания (печеночная либо неврологическая) [21]. При миссенс-вариантах p.His1069Gln и p.Glu1064Lys моторные нарушения выявлялись в 53–58%, изменения на МРТ мозга — 59–69%, кольца Кайзера-Флейшера — 29–31%, когнитивные нарушения — 24–27%. При LOF варианте p.Met769HisfsTer26 у 60% пациентов отмечались изменения печени на УЗИ. Гендерной зависимости не было выявлено [17].

Несмотря на обнаруженную в нашем исследовании умеренную корреляцию между характером нуклеотидных

последовательностей в гене *ATP7B* и тяжестью течения болезни Вильсона–Коновалова, установление четких генотип-фенотип взаимосвязей остается сложной задачей. Это обусловлено комплексом взаимосвязанных факторов, которые можно систематизировать по нескольким ключевым направлениям.

Генетические факторы

Варибельная экспрессивность и клинический полиморфизм. Так, в пределах одной семьи при идентичном генотипе наблюдается широкий спектр клинических проявлений — от бессимптомного течения до тяжелых полиорганных поражений [14, 22]. Это указывает на влияние дополнительных генетических и средовых модификаторов.

Высокая генетическая гетерогенность. Более чем у 60% пациентов выявлена компаунд-гетерозиготность по двум различным патогенным вариантам. При этом функциональные последствия большинства редких нуклеотидных последовательностей остаются неизученными, что затрудняет прогнозирование фенотипа [23].

Отсутствие единообразия фенотипа у гомозигот по мажорному варианту. Пациенты с идентичным генотипом (например, гомозиготы по p.H1069Q) демонстрируют существенные различия в возрасте дебюта, тяжести поражения печени и неврологической симптоматике [4, 7].

Влияние генетических модификаторов. Помимо основного гена *ATP7B*, на фенотип влияют варианты в других генах: *MTHFR* (метаболизм гомоцистеина); *COMD1*, *ATOX1*, *XIAP* (гомеостаз меди); *APOE* (липидный обмен); *PRNP*, *HFE* (общие метаболические пути) и др. Эти полиморфные варианты оказывают заметное влияние на возраст дебюта (до 5–12 лет) [24, 25].

Клинико-демографические факторы

Половые различия. У женщин дебют БВК в среднем наступает на 3–6 лет позже, чем у мужчин, что связывают с протективным действием эстрогенов на метаболизм меди. Гормональный фон, пубертатный период и менопауза могут провоцировать обострение симптомов или изменять их выраженность [26].

Средовые и эпигенетические факторы

Диетические особенности, повышенное потребление меди (например, с питьевой водой или продуктами) способны ускорять манифестацию заболевания.

Коморбидные состояния. Инфицирование вирусным гепатитом, злоупотребление алкоголем или прием гепатотоксичных препаратов усугубляют поражение печени.

Эпигенетическая регуляция. Метилирование ДНК, модификации гистонов и действие некодирующих РНК могут модулировать экспрессию *ATP7B* и генов-модификаторов, влияя на фенотип [27].

Методологические ограничения исследований

Неоднородность критериев фенотипирования. Разные исследования используют различные шкалы для оценки тяжести поражения печени, неврологических симптомов и биохимических маркеров. Недостаточный охват семейного скрининга. Отсутствие данных о родственниках затрудняет анализ сегрегации генотипа и фенотипа в семьях.

Поздняя диагностика. Многие пациенты обращаются за помощью уже на стадии декомпенсации цирроза или

неврологических осложнений, что искажает представления о естественной истории болезни.

Селективная потеря данных. Пациенты с тяжелыми генотипами чаще подвергаются трансплантации печени или погибают до включения в исследование, создавая «смещение выживаемости».

Ограниченная выборка. Малые размеры когорт снижают статистическую мощность для выявления корреляций, особенно для редких мутаций [13, 28].

Многофакторность патогенеза БВК объясняет трудности в установлении однозначных генотип-фенотип связей. Для преодоления этих ограничений необходимы: крупные многоцентровые исследования с унифицированными критериями фенотипирования; комплексный анализ не только АТР7В, но и генетических-модификаторов; учет средовых и эпигенетических факторов в моделях прогнозирования; проспективные наблюдения за семьями с установленным генотипом.

Только такой интегративный подход позволит повысить точность прогнозирования течения БВК и персонализировать терапевтические стратегии.

Несмотря на отсутствие прямой корреляции между генотипом и возрастом манифестации БВК, проведенный анализ выявил зависимость тяжести поражения печени и от характера нуклеотидных вариантов. Применение методов

NGS в клинической практике существенно упрощает и ускоряет диагностику БВК, что позволяет оперативно инициировать медь-элиминирующую терапию.

Выводы

В ходе исследования с применением секвенирования нового поколения (NGS) у российской когорты пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова (БВК) выявлен 31 патогенный вариант в гене АТР7В, среди которых наиболее распространенными стали с.3207С>А (р. His1069Gln), с.3190G>А (р. Glu1064Lys) и с.3402delC (р. Ala1135fs). Установлена связь между нуклеотидными последовательностями, вызывающими тяжелые нарушения белка АТР7В (нонсенс-варианты, фреймшифт-варианты и варианты сайтов сплайсинга), и неблагоприятными клиническими проявлениями БВК (тяжелое поражение печени, выраженный цирроз, сниженный уровень холинэстеразы), тогда как гомозиготность по варианту с.3207С>А (р. His1069Gln) не коррелировала с тяжестью течения. Полученные данные подтверждают высокую диагностическую эффективность NGS при БВК и подчеркивают перспективность дальнейших исследований генотип-фенотипических взаимодействий для персонализации терапии и улучшения клинического ведения пациентов.

Литература

1. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease: A European reference network for rare liver diseases (ERN RARE-LIVER) expert consensus statement. *J Hepatol.* 2023; 79 (2): 508–21. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.011.
2. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142: 19–34. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3.
3. Przybyłowski A, Gromadzka G, Członkowska A. Genotype-phenotype correlation in Wilson's disease. *J Neurol.* 2014; 261 (8): 1467–473. DOI: 10.1007/s00415-014-7391-3.
4. Couchonnal E, Bouchard N, Poupon J, et al. Genotype-phenotype correlations in a large cohort of Wilson disease patients in France. *J Hepatol.* 2024; 80 (3): 416–25. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.020.
5. Xie JJ, Wu ZY. Wilson's disease in China. *Neurosci Bull.* 2017; 33 (3): 323–30. DOI: 10.1007/s12264-017-0100-8.
6. Lepori MB, Zappu A, Incollu S, et al. Mutation analysis of the АТР7В gene in a new group of Wilson's disease patients: contribution to diagnosis. *Mol Cell Probes.* 2012; 26 (4): 147–50. DOI: 10.1016/j.mcp.2012.03.007.
7. Lu Y, Zhang J, Li R, et al. Genotype-phenotype correlation in 1337 patients with Wilson disease. *Liver Int.* 2023; 43 (8): 1745–56. DOI: 10.1111/liv.15627.
8. Рьжкова О. П., Кардымон О. Л., Прохорчук Е. Б., Коновалов Ф. А., Масленников А. Б., Степанов В. А., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019; 18 (2): 3–23.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17 (5): 405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
10. Тулузановская И. Г., Балашова М. С., Жученко Н. А., Розина Т. П., Старостина Е. Е., Глотов О. С., и др. Клинико-генетическая база данных пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова. Свидетельство о государственной регистрации базы данных РФ № 2024626180. 19.12.2024.
11. Balashova MS, Tuluzanovskaya IG, Glotov OS, Glotov AS, Barbitoff YA, Fedyakov MA, et al. The spectrum of pathogenic variants of the АТР7В gene in Wilson disease in the Russian Federation. *J Trace Elem Med Biol.* 2020; 59: 126420. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126420. Epub 2019 Oct 25.
12. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66 (2): 334–44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001787.
13. EASL Clinical Practice Guidelines on Wilson disease. *J Hepatol.* 2022; 77 (2): 545–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.04.010.
14. Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, et al. Age and sex but not АТР7В genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease. *Hepatology.* 2019; 69 (4): 1464–81. DOI: 10.1002/hep.30280.
15. Подымова С. Д. Болезнь Вильсона–Коновалова. Особенности дебюта, течения заболевания, трудности диагностики, факторы прогрессирования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 204 (8): 77–83. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-204–8–77–83.
16. Ganaraja VH, Holla VV, Pal PK. Current Management of Neurological Wilson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2025; 15: 17. DOI: 10.5334/tohm.938.
17. Garbuz M, Ovchinnikova E, Ovchinnikova A, Vinokurova V, Aristarkhova Y, Kuziakova O, et al. Spectrum of Pathogenic Variants of the АТР7В Gene and Genotype-Phenotype Correlation in Eastern Eurasian Patient Cohorts with Wilson's Disease. *Biomedicines.* 2024; 12 (12): 2833. DOI: 10.3390/biomedicines12122833.
18. Ovchinnikova EV, Garbuz MM, Ovchinnikova AA, Kumeiko VV. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the АТР7В Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (4): 2402. DOI: 10.3390/ijms25042402.
19. Human Genom Mutation Database. Available from: <https://portal.biobaseinternational.com/hgmd/pro/start.php>.
20. Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, Bochow B, Rodo M, Tarnacka B, et al. Frameshift and nonsense mutations in the gene for АТР7В are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet.* 2005; 68 (6): 524–32. DOI:

- 10.1111/j.1399-0004.2005.00528.x.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol.* 2025; S0168-8278(24)02706-5. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.007.
 22. Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A. Monozygotic twins with Wilson's disease: a detailed phenotypic description. *Mov Disord.* 2012; 27 (14): 1820–1. DOI: 10.1002/mds.25205/.
 23. Sandahl TD, et al. The prevalence and spectrum of ATP7B mutations in a large cohort. *Hepatology.* 2022; 76 (3): 745–57. DOI: 10.1002/hep.32445
 24. Stättemayer AF, et al. Genetic modifiers of clinical presentation in Wilson disease. *Hepatology.* 2022; 75 (4): 912–23. DOI: 10.1002/hep.32214.
 25. Weiss KH, et al. MTHFR and COMMD1 polymorphisms influence age at diagnosis in Wilson disease. *J Hepatol.* 2023; 78: S213 (EASL abstract).
 26. Pfeiffenberger J, et al. Sex-specific differences in presentation and outcome of Wilson disease. *Liver Int.* 2023; 43 (10): 2210–9. DOI: 10.1111/liv.15678.
 27. Roberts EA, Schilsky ML. Environmental and dietary influences on copper toxicity and Wilson disease. *Hepatology.* 2022; 76 (6): 1625–37. DOI: 10.1002/hep.32645.
 28. Dong Y, et al. Methodological issues in genotype-phenotype studies of Wilson disease. *Hepatol Int.* 2024; 18 (2): 412–20. DOI: 10.1007/s12072-023-10612-4.

References

1. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease: A European reference network for rare liver diseases (ERN RARE-LIVER) expert consensus statement. *J Hepatol.* 2023; 79 (2): 508–21. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.011.
2. Chang IJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 142: 19–34. DOI: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00003-3.
3. Przybyłkowski A, Gromadzka G, Członkowska A. Genotype-phenotype correlation in Wilson's disease. *J Neurol.* 2014; 261 (8): 1467–473. DOI: 10.1007/s00415-014-7391-3.
4. Couchonnal E, Bouchard N, Poupon J, et al. Genotype-phenotype correlations in a large cohort of Wilson disease patients in France. *J Hepatol.* 2024; 80 (3): 416–25. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.020.
5. Xie JJ, Wu ZY. Wilson's disease in China. *Neurosci Bull.* 2017; 33 (3): 323–30. DOI: 10.1007/s12264-017-0100-8.
6. Lepori MB, Zappu A, Incollu S, et al. Mutation analysis of the ATP7B gene in a new group of Wilson's disease patients: contribution to diagnosis. *Mol Cell Probes.* 2012; 26 (4): 147–50. DOI: 10.1016/j.mcp.2012.03.007.
7. Lu Y, Zhang J, Li R, et al. Genotype-phenotype correlation in 1337 patients with Wilson disease. *Liver Int.* 2023; 43 (8): 1745–56. DOI: 10.1111/liv.15627.
8. Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, Konovalov FA, Maslennikov AB, Stepanov VA, i dr. Rukovodstvo po interpretacii dannyh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennyh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redakciya 2018, versiya 2). *Medicinskaya genetika.* 2019; 18 (2): 3–23. Russian.
9. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17 (5): 405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
10. Tulzanovskaya IG, Balashova MS, Zhuchenko NA, Rozina TP, Starostina EE, Glotov OS, i dr. Kliniko-geneticheskaya baza dannyh pacientov s boleznyu Vil'sona-Konovalova. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh RF № 2024626180. 19.12.2024. Russian.
11. Balashova MS, Tulzanovskaya IG, Glotov OS, Glotov AS, Barbitoff YA, Fedyakov MA, et al. The spectrum of pathogenic variants of the ATP7B gene in Wilson disease in the Russian Federation. *J Trace Elem Med Biol.* 2020; 59: 126420. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126420. Epub 2019 Oct 25.
12. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66 (2): 334–44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001787.
13. EASL Clinical Practice Guidelines on Wilson disease. *J Hepatol.* 2022; 77 (2): 545–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.04.010.
14. Ferenci P, Stremmel W, Członkowska A, et al. Age and sex but not ATP7B genotype effectively influence the clinical phenotype of Wilson disease. *Hepatology.* 2019; 69 (4): 1464–81. DOI: 10.1002/hep.30280.
15. Podymova SD. Bolezn' Vil'sona-Konovalova. Osobennosti debyuta, techeniya zabolevaniya, trudnosti diagnostiki, faktory progressirovaniya. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022; 204 (8): 77–83. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-77-83. Russian.
16. Ganaraja VH, Holla VV, Pal PK. Current Management of Neurological Wilson's Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2025; 15: 17. DOI: 10.5334/tohm.938.
17. Garbuz M, Ovchinnikova E, Ovchinnikova A, Vinokurova V, Aristarkhova Y, Kuziakova O, et al. Spectrum of Pathogenic Variants of the ATP7B Gene and Genotype-Phenotype Correlation in Eastern Eurasian Patient Cohorts with Wilson's Disease. *Biomedicines.* 2024; 12 (12): 2833. DOI: 10.3390/biomedicines12122833.
18. Ovchinnikova EV, Garbuz MM, Ovchinnikova AA, Kumeiko VV. Epidemiology of Wilson's Disease and Pathogenic Variants of the ATP7B Gene Leading to Diversified Protein Disfunctions. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (4): 2402. DOI: 10.3390/ijms25042402.
19. Human Genom Mutation Database. Available from: <https://portal.biobaseinternational.com/hgmd/pro/start.php>.
20. Gromadzka G, Schmidt HH, Genschel J, Bochow B, Rodo M, Tarnacka B, et al. Frameshift and nonsense mutations in the gene for ATPase7B are associated with severe impairment of copper metabolism and with an early clinical manifestation of Wilson's disease. *Clin Genet.* 2005; 68 (6): 524–32. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2005.00528.x.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol.* 2025; S0168-8278(24)02706-5. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.007.
22. Litwin T, Gromadzka G, Członkowska A. Monozygotic twins with Wilson's disease: a detailed phenotypic description. *Mov Disord.* 2012; 27 (14): 1820–1. DOI: 10.1002/mds.25205/.
23. Sandahl TD, et al. The prevalence and spectrum of ATP7B mutations in a large cohort. *Hepatology.* 2022; 76 (3): 745–57. DOI: 10.1002/hep.32445
24. Stättemayer AF, et al. Genetic modifiers of clinical presentation in Wilson disease. *Hepatology.* 2022; 75 (4): 912–23. DOI: 10.1002/hep.32214.
25. Weiss KH, et al. MTHFR and COMMD1 polymorphisms influence age at diagnosis in Wilson disease. *J Hepatol.* 2023; 78: S213 (EASL abstract).
26. Pfeiffenberger J, et al. Sex-specific differences in presentation and outcome of Wilson disease. *Liver Int.* 2023; 43 (10): 2210–9. DOI: 10.1111/liv.15678.
27. Roberts EA, Schilsky ML. Environmental and dietary influences on copper toxicity and Wilson disease. *Hepatology.* 2022; 76 (6): 1625–37. DOI: 10.1002/hep.32645.
28. Dong Y, et al. Methodological issues in genotype-phenotype studies of Wilson disease. *Hepatol Int.* 2024; 18 (2): 412–20. DOI: 10.1007/s12072-023-10612-4.

НАДЕЖНАЯ И ВОСПРОИЗВОДИМАЯ МУЛЬТИПЛЕКСНАЯ ОТ-ПЦР-РВ ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *mTOR*

Д. О. Корнилов¹✉, В. М. Симарзина¹, А. А. Бехтер¹, Г. П. Маслаков², Д. М. Нечаева¹, А. Е. Карякина¹, Ф. А. Фадеев^{1,3}, Е. С. Ворошилина^{1,4}, Д. Л. Зорников¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Центр специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

⁴ Медицинский центр «Гармония», Екатеринбург, Россия

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR — ключевой регулятор роста клеток, его дисрегуляция вовлечена в онкогенез. Существующие способы оценки активности *mTOR* имеют недостатки дизайна. Целью работы было разработать и провести валидацию новой мультиплексной ОТ-ПЦР-РВ-тест-системы для относительного количественного анализа экспрессии гена *mTOR* с нормализацией на гены *RPLP0* и *TBP*. Праймеры и зонды сконструированы *in silico*. Валидацию проводили на клеточной линии стромальных клеток костного мозга человека SCP-1. Специфичность оценивали в 10 сепарированных и 10 мультиплексных постановках. Аналитическую чувствительность и эффективность определяли по 27 техническим повторам с использованием протокола без элонгации. Специфичность амплификации оценивали с помощью электрофореза в агарозном геле, а количественный анализ выполняли в режиме реального времени по каналам флуоресценции FAM (*mTOR*), HEX (*RPLP0*) и ROX (*TBP*). Тест показал 100%-ю специфичность. Стабильная детекция достигалась при 125 тыс. клеток/мл. Эффективность амплификации составила 73–81%. Вариация экспрессии *mTOR*, нормализованной на *RPLP0*, составила от –21,5 до 26,4%, по *TBP* от –14,3 до 19%. Нормализация на среднее геометрическое двух генов обеспечила лучшую воспроизводимость от –9 до 23,4%. Разработанный тест отличается высокой специфичностью, чувствительностью и воспроизводимостью, что делает его надежным инструментом для последующих клинических исследований.

Ключевые слова: профилирование экспрессии генов, молекулярная диагностика, мультиплексная полимеразная цепная реакция, воспроизводимость результатов, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, TOR-серин-треониновые киназы

Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории энтеральных вирусных инфекций ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора за помощь в организации работы.

Вклад авторов: Д. О. Корнилов — разработка концепции, методология, написание рукописи; В. М. Симарзина — проведение экспериментов, методология, визуализация; А. А. Бехтер — проведение экспериментов, визуализация; Г. П. Маслаков — проведение экспериментов, программное обеспечение, валидация; Д. М. Нечаева, А. Е. Карякина — методология, рецензирование и редактирование рукописи; Ф. А. Фадеев — ресурсы, рецензирование и редактирование рукописи; Е. С. Ворошилина — научное руководство, администрирование проекта; Д. Л. Зорников — научное руководство, визуализация, формальный анализ, рецензирование и редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург (протокол № 6 от 18 октября 2024 г.). В работе использовали коммерческие клеточные линии.

✉ **Для корреспонденции:** Даниил Олегович Корнилов
ул. Ключевская, д. 17, г. Екатеринбург, 620109; danilovkornil@gmail.com

Статья получена: 11.03.2026 **Статья принята к печати:** 25.03.2026 **Опубликована онлайн:** 31.03.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.011

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A RELIABLE AND REPRODUCIBLE MULTIPLEX RT-QPCR ASSAY FOR *mTOR* GENE EXPRESSION ANALYSIS

Kornilov DO¹✉, Simarzina VM¹, Bekhter AA¹, Maslakov GP², Nechaeva DM¹, Kariakina AE¹, Fadeev FA^{1,3}, Voroshilina ES^{1,4}, Zornikov DL¹

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

³ State Autonomous Health Institution of the Sverdlovsk Region "Center for Specialized Types of Medical Care "Institute of Medical Cellular Technologies", Yekaterinburg, Russia

⁴ Medical Center "Garmoniya", Yekaterinburg, Russia

The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway is a key regulator of cell growth, and its dysregulation is involved in oncogenesis. Existing methods for assessing *mTOR* activity have design flaws. The aim of this work was to develop and validate a novel multiplex RT-qPCR assay for relative quantification of *mTOR* gene expression normalized to *RPLP0* and *TBP*. Primers and probes were designed *in silico*. Validation was performed using the human SCP-1 cell line. Specificity was assessed in 10 separate and 10 multiplex runs. Analytical sensitivity and efficiency were determined from 27 technical replicates using a protocol without an elongation step. Specificity of amplification was assessed by agarose gel electrophoresis, and quantitative analysis was performed in real-time PCR using FAM (*mTOR*), HEX (*RPLP0*), and ROX (*TBP*) fluorescence channels. The assay showed 100% specificity. Stable detection was achieved at 125,000 cells/mL. Amplification efficiencies were 73–81%. The variation of *mTOR* expression normalized to *RPLP0* ranged from –21.5% to 26.4%, and normalized to *TBP* from –14.3% to 19.2%. Normalization to the geometric mean of both reference genes provided the best reproducibility, with an interquartile range from –9% to 23.4%. The developed assay demonstrates high specificity, sensitivity, and reproducibility, making it a reliable tool for subsequent clinical research.

Keywords: gene expression profiling, molecular diagnostics, multiplex polymerase chain reaction, reproducibility of results, reverse transcriptase polymerase chain reaction, TOR serine-threonine kinases

Acknowledgments: The authors express their gratitude to the staff of the Laboratory of Enteric Viral Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" of Rosпотребнадзор, for their assistance in organizing the work.

Author contribution: Kornilov DO — conceptualization, methodology, writing — original draft; Simarzina VM — investigation, methodology, visualization; Bekhter AA — investigation, visualization; Maslakov GP — investigation, software, validation; Nechaeva DM — methodology, writing — review and editing; Kariakina AE — methodology, writing — review and editing; Fadeev FA — resources, writing — review and editing; Voroshilina ES — supervision, project administration; Zornikov DL — supervision, visualization, formal analysis, writing — review and editing.

Compliance with ethical standards: The study was approved by the Local Ethical Committee of the Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia (Protocol No. 6 dated October 18, 2024). Informed consent was not applicable, as commercial cell lines were used.

✉ **Correspondence should be addressed:** Daniil O. Kornilov
Klyuchevskaya, 17, Yekaterinburg, 620109, Russia; danilovkornil@gmail.com

Received: 11.03.2026 **Accepted:** 25.03.2026 **Published online:** 31.03.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.011

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) / протеинкиназа В (АКТ) / мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) играет ключевую роль в регуляции таких клеточных процессов, как пролиферация и метаболизм, при этом киназа mTOR выступает в качестве его центрального эффектора [1, 2]. Нарушение регуляции этого пути вовлечено в широкий спектр патологий — от прогерии и туберозного склероза до неврологических расстройств и рака, включая рак молочной железы, для которого гиперэкспрессия mTOR является одним из ключевых механизмов прогрессии [1, 3–5]. В связи с этим изучение механизмов передачи сигнала mTOR вызывает значительный интерес в различных областях науки, включая онкологию, исследования старения и нейробиологию [6–8].

Столь важная роль выдвигает mTOR в качестве приоритетной мишени для разработки терапевтических стратегий, направленных на нормализацию гомеостаза данного сигнального пути, и это направление активно разрабатывается научным сообществом [9]. В нашем предыдущем исследовании мы продемонстрировали, что miR-162a подавляет пролиферацию и жизнеспособность клеток остеосаркомы, предположительно, за счет ингибирования экспрессии гена mTOR [10]. Однако отсутствие надежного метода оценки экспрессии mTOR не позволило напрямую верифицировать данный механизм, что послужило стимулом для разработки описываемой тест-системы.

Высокий интерес к изучению регуляции mTOR и его функций обуславливает потребность в надежных методах оценки его активности. Традиционные подходы, такие как вестерн-блоттинг [11] и люминесцентная микроскопия [12], несмотря на свою достоверность, отличаются высокой стоимостью, сложностью исполнения и зависимостью результатов от квалификации оператора.

Альтернативой прямому измерению уровня белка служит оценка экспрессии соответствующего гена путем количественного определения мРНК методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с использованием референсных генов. В качестве последних, как правило, выступают так называемые гены «домашнего хозяйства», характеризующиеся стабильной экспрессией в большинстве типов клеток как в норме, так и при патологии. Примерами таких генов служат гены глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH), бета-актина (ACTB), бета-2-микроглобулина (B2M), TATA-связывающий белок (TBP) и рибосомный белок Р0 (RPLP0) [13, 14].

В предложенной ранее мультиплексной ПЦР-тест-системе для анализа экспрессии mTOR [15] использовались референсные гены TBP и RPLP0, относящиеся к числу наиболее стабильных из известных на сегодняшний день [14]. Однако фундаментальным недостатком дизайна этой системы является перекрытие последовательностей зонда и одного из праймеров для гена TBP, что ставит под сомнение надежность получаемых с ее помощью результатов и подчеркивает необходимость создания корректно сконструированной альтернативы [13, 15, 16].

Целью настоящей работы стали разработка и валидация новой мультиплексной тест-системы на основе ОТ-ПЦР-РВ для относительного количественного анализа экспрессии гена mTOR с нормализацией на референсные гены TBP и RPLP0.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

In silico дизайн и анализ ПЦР-тест-системы

Последовательности мРНК целевых генов (в формате FASTA) были получены из базы данных Nucleotide NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>). Транскрипты были аннотированы с использованием инструмента Assemble by CDS в программном обеспечении Geneious Prime 2019.2.1 (Biomatters Ltd., США). Праймеры и зонды сконструированы с помощью веб-сервиса PrimerQuest Tool (Integrated DNA Technologies, Inc., США; <https://www.idtdna.com/pages/tools/primerquest>). Для дизайна праймеров использовали следующие критерии отбора [17]:

- специфичность — праймеры комплементарны уникальному участку гена-мишени;
- длина около 20 нуклеотидов;
- GC-состав (доля гуанина и цитозина) около 50%;
- наличие не менее одной пары G/C на 3'-конце каждого праймера;
- отсутствие комплементарных участков между праймерами, исключающее образование димеров;
- температура плавления (Tm) праймеров в диапазоне 55–65 °С.

К зондам предъявляли следующие требования:

- длина около 20 нуклеотидов;
- GC-состав (доля гуанина и цитозина) около 50%;
- отсутствие участков с четырьмя и более последовательными повторами G или C (поли-G/поли-C участков);

– зонд располагается как можно ближе к праймерам, но не пересекается с ними;

– Tm зонда должна превышать Tm праймеров на 8–10 °С.

Анализ специфичности праймеров, их расположения относительно экзон-интронной структуры («flanking» и «spanning») был выполнен в программе Geneious Prime 2019.2.1 с использованием алгоритма BLAST. Образование димеров праймеров проверяли с помощью веб-сервиса OligoAnalyzer Tool (Integrated DNA Technologies, Inc., США; <https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>) [17].

Валидация ПЦР-тест-системы *in vitro*

Клеточная линия

В исследовании использовали линию стромальных клеток костного мозга человека SCP-1, полученную из Коллекции клеточных культур Уральского государственного медицинского университета (Екатеринбург, Россия). Клетки культивировали во флаконах T-25 (Sarstedt, Германия) с адгезивным покрытием в среде, содержащей 94% базальной среды LoSera (HiMedia, Индия), 5% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (HiMedia, Индия), 0,01% L-глутамин (Servicebio, Китай) и 0,01% (1 : 1 : 1) раствора пенициллина, стрептомицина и амфотерицина В (Servicebio, Китай), в CO₂-инкубаторе (Panasonic (Sanyo) MCO-15A, Япония) при 5% CO₂ и 37 °С [10]. По достижении 90–100% конfluence клетки пассировали: удаляли использованную среду, дважды промывали сбалансированным солевым раствором Хэнка (HBSS) без ионов Ca и Mg (Servicebio, Китай), затем добавляли 2,5 мл 0,25%-го раствора трипсин-ЭДТА (Servicebio, Китай). Раствор удаляли через 10 с экспозиции. Флакон помещали в CO₂-инкубатор на 1 мин 30 с. После добавления свежей среды с сывороткой отслоившиеся клетки

собирали, центрифугировали при 350 g в течение 3 мин, ресуспендировали и распределяли по новым флаконам в соотношении 1 : 3 [18]. Для данного исследования готовили суспензию клеток, как описано выше, и подсчитывали клетки в камере Горяева с использованием метода исключения трипанового синего.

Выделение нуклеиновых кислот

Для выделения тотальной РНК, содержащей фракцию мРНК, суспензию клеток (1 млн клеток/мл) помещали в пробирку Eppendorf объемом 1,5 мл и титровали двукратными разведениями в физиологическом растворе для получения образцов с концентрациями 1 млн, 500 тыс., 250 тыс., 125 тыс. и 62,5 тыс. клеток/мл. РНК выделяли из всех разведений для расчета аналитических параметров ПЦР-теста.

Выделение РНК из образцов клеточных культур проводили с использованием набора реагентов «Проба-НК» («ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции производителя. После выделения тотальную РНК из суспензии 1 млн клеток/мл также последовательно двукратно разводили в физиологическом растворе для получения образцов с концентрациями матрицы 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 и 1 : 16. Все варианты концентраций РНК-матрицы использовали для амплификации с целью валидации ПЦР-теста и расчета эффективности ПЦР.

Амплификация

Для анализа специфичности продукта амплификации было выполнено 10 отдельных технических повторов ОТ-ПЦР-РВ для каждого гена с использованием наборов реагентов «BioMaster RT-qPCR SYBR Blue» («Биолабмикс», Россия). Использовали неразведенную РНК-матрицу из суспензии 1 млн клеток/мл. Праймеры и зонды, соответствующие разработанным последовательностям, были синтезированы в ООО «ДНК-синтез», Россия. Согласно протоколу производителя, реакционные смеси готовили из 12,5 мкл «Реакционного буфера» (содержащего смесь дНТФ, ионы Mg и SYBR Green), 1 мкл «Реакционной смеси» (содержащей генетически модифицированную обратную транскриптазу вируса лейкоза мышей Молони и рекомбинантную Taq-ДНК-полимеразу, инактивированную специфическими моноклональными антителами), 5 мкл смеси с зондом, прямым и обратным праймерами (каждый по 0,12 мкмоль/л, 3 пмоль/реакция) и 6,5 мкл РНК-матрицы. Конечный объем реакции составлял 25 мкл.

Дополнительно было выполнено 10 мультиплексных технических повторов (амплификация целевого гена и нормализаторов в одной пробирке) с использованием наборов реагентов «BioMaster RT-qPCR» («Биолабмикс», Россия). Реакционные смеси готовили, как описано выше, за исключением того, что реакционный буфер не содержал интеркалирующего красителя. Детекцию продуктов амплификации проводили с помощью электрофореза в горизонтальном агарозном геле.

Для оценки аналитических характеристик (эффективности, чувствительности и воспроизводимости) использовали схему разведений, описанную в разделе «Выделение нуклеиновых кислот». Эта схема включала как преаналитические (разведения клеток), так и аналитические (разведения РНК-матрицы) переменные, что позволило одновременно оценить эффективность амплификации, аналитическую чувствительность и техническую

воспроизводимость. Все полученные образцы РНК — из пяти различных концентраций клеток и четырех серийных разведений — были проанализированы в трех повторах с использованием описанного ниже мультиплексного протокола ОТ-ПЦР-РВ. Было включено три повтора отрицательного контроля. Этот дизайн в общей сложности дал 27 индивидуальных реакций (девять уникальных типов образцов × три повтора) (рис. 1). Результаты этих 27 технических повторов сформировали основной набор данных для всех последующих расчетов эффективности ПЦР, стабильности референсных генов и технической вариабельности.

Протокол амплификации состоял из обратной транскрипции в течение 30 мин при 45 °С, начальной денатурации в течение 5 мин при 95 °С с последующими 45 циклами денатурации (15 с при 95 °С) и отжига праймеров (30 с при 68 °С). Стадия элонгации была исключена из протокола амплификации, чтобы ограничить

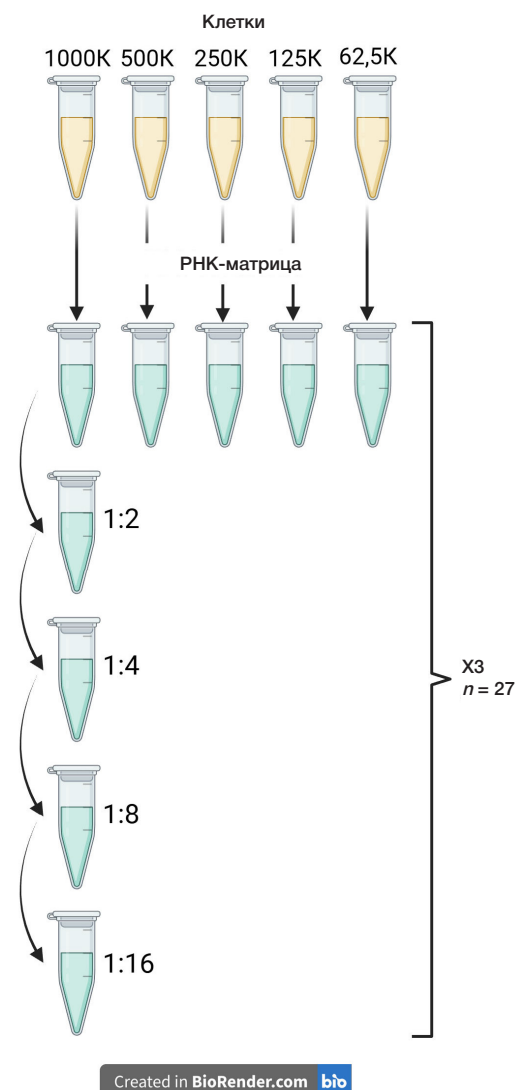


Рис. 1. Дизайн эксперимента для валидации мультиплексной ОТ-ПЦР-РВ-тест-системы. Схема иллюстрирует две независимые серии разведений, использованные для оценки характеристик теста. Преаналитическая серия (желтый цвет) включала выделение тотальной РНК из клеток SCP-1 при пяти различных исходных концентрациях. Аналитическая серия (синий цвет) была создана путем двукратного серийного разведения РНК, выделенной из самой высокой концентрации клеток. Каждый полученный образец РНК ($n = 9$) анализировали в трех повторах, что в сумме составило 27 индивидуальных реакций для оценки эффективности ПЦР, аналитической чувствительности и технической воспроизводимости

амплификацию геномной ДНК [19]. Для детекции продуктов амплификации *mTOR*, *RPLP0* и *TBP* в реальном времени были выбраны каналы флуоресценции FAM, HEX и ROX соответственно.

Детекцию в режиме реального времени проводили по значению Crossing Point (C_p), которое рассчитывается программным обеспечением прибора, как номер цикла, соответствующий максимуму второй производной кривой роста флуоресценции [20]. Поскольку данное исследование было сфокусировано на относительном количественном анализе экспрессии генов с использованием сравнительного метода, внешние калибровочные кривые не использовались одновременно с экспериментальными образцами. Результат считали валидным, если значение C_p детектировалось до 31-го цикла амплификации. Выбор данного порога обоснован экспериментально: при использовании протокола, включавшего стадию элонгации, начиная с 31 цикла в реакциях наблюдалось появление дополнительных продуктов амплификации, которые при электрофоретическом анализе соответствовали по длине фрагменту, амплифицированному с матрицы геномной ДНК (574 п.н., размер интрона). Исключение стадии элонгации из протокола позволило устранить данную неспецифическую амплификацию, и все сигналы, детектируемые после 31 цикла, более не наблюдались. Таким образом, порог в 31 цикл был установлен как граница, за которой гарантированно отсутствует вклад от амплификации геномной ДНК.

Все постановки выполняли на амплификаторе «ДТпрайм» («ДНК-Технология», Россия) с программным обеспечением производителя.

Электрофорез в агарозном геле

2,5%-й агарозный гель готовили разбавлением 2,5 г порошка агарозы (Helicon, Россия) в 100 мл 1× TBE буфера («Биолабмикс», Россия) с добавлением 3 мкл бромистого этидия (Servicebio, Китай). Электрофорез проводили при 100 В в горизонтальной камере для электрофореза Sub-Cell GT Cell (Bio-Rad, США) в течение 40 мин. Результаты анализировали на УФ-трансиллюминаторе (Vilber, Франция) с использованием маркера ДНК 10–25 (Servicebio, Китай). Изображения фиксировали в цифровом формате и обрабатывали в Adobe Photoshop CC 26.11 (Adobe Inc., США).

Статистический анализ

Значение экспрессии определяли на основе значения C_p с использованием формулы «Fold Change» (FC), представленной Livak и Schmittgen [22]. Формула имела следующий вид:

$$FC = 2^{-\Delta C_p}, \Delta C_p = C_{p_{target}} - C_{p_{reference}}$$

где $C_{p_{target}}$ — значение C_p целевого гена, а $C_{p_{reference}}$ — значение C_p нормализатора.

Для анализа значение ΔC_p рассчитывали с использованием каждого нормализатора по отдельности (*RPLP0* или *TBP*), а также с использованием среднего геометрического значений C_p обоих нормализаторов в качестве комбинированного референсного значения.

Эффективность ПЦР для гена *mTOR* и референсных генов оценивали с помощью линейной регрессии зависимости значения C_p от \log_2 клеточного эквивалента (CE). Этот показатель представляет собой теоретическое

количество клеток, которому соответствует количество РНК, внесенной в реакцию, с учетом разведения как исходной клеточной суспензии, так и выделенной РНК. Корреляцию между CE в образце и значением C_p оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена (ρ , считали статистически значимым при $p < 0,05$). Эффективность амплификации для каждого гена рассчитывали исходя из угла наклона (b) линии линейной регрессии, построенной для зависимости значения C_p от $\log_2 CE$.

Регрессионный анализ дал следующее уравнение для каждого гена:

$$y = a - b \cdot x,$$

где y — предсказанное значение C_p , a — пересечение с осью Y , b — наклон линии регрессии, а x — $\log_2(N)$, где N — рассчитанный CE .

CE рассчитывали как:

$CE = \text{начальная концентрация клеток} \div \text{разведение клеток} \div \text{разведение матрицы}$.

Для оценки стабильности референсных генов анализировали распределение уровня экспрессии гена *mTOR*, нормализованного на каждый из этих генов (показатель FC). Распределение описывали с помощью медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

Техническую вариабельность показателя FC для гена *mTOR*, рассчитанного с использованием одного или нескольких референсных генов, оценивали, анализируя распределение значений коэффициента вариабельности. Полученное распределение описывали с помощью медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Данный коэффициент для каждого образца вычисляли по следующей формуле:

значение вариабельности = $1 - (mTOR FC \text{ образца} / \text{среднее } mTOR FC)$.

Значения относительной экспрессии гена *mTOR* (FC) были рассчитаны с использованием трех различных стратегий нормализации: по отдельности на гены *RPLP0* и *TBP*, а также на среднее геометрическое их значений.

Весь анализ и построение графиков выполняли в среде R, версия 4.5.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

In silico дизайн и анализ ПЦР-тест-системы

Во избежание амплификации геномной ДНК при разработке олигонуклеотидов руководствовались двумя подходами: интрон-перекрывающим (flanking) и экзон-перекрывающим (spanning). В первом случае праймеры подбирались к последовательностям разных экзонов, фланкирующих крупный интрон; во втором — один из праймеров или гидролизный зонд перекрывал границу сплайсинга двух соседних экзонов.

Для *in silico* верификации соответствия олигонуклеотидов указанным критериям были загружены нуклеотидные последовательности генов *mTOR* (NM_004958.4), *RPLP0* (NM_001002.4) и *TBP* (NM_003194.5) в формате FASTA. В качестве референсных использовали последовательности

Таблица. Характеристики олигонуклеотидов для мультиплексной ОТ-ПЦР-РВ-тест-системы

| Праймер | Ген | Последовательность, 5' → 3' | Длина ампликона, п.н. | Температура плавления, °С | GC% | Канал |
|----------|--------------|------------------------------|-----------------------|---------------------------|------|-------|
| Прямой | <i>mTOR</i> | GCCCAGGCCGCATTGTCTCTAT | 84 | 68 | 59.1 | FAM |
| Обратный | | GCAGTAAATGCAGGTAGTCATCCAGGTT | | 73 | 60.0 | |
| Зонд | | TGGCTGCAATCCAGCTGTTTGGCGC | | 68 | 46.4 | |
| Прямой | <i>RPLP0</i> | GGCGACCTGGAAGTCCAACATA | 149 | 66 | 57.1 | HEX |
| Обратный | | CCATCAGCACACAGCCTTC | | 65 | 60.0 | |
| Зонд | | ATCTGCTGCATCTGCTTGGAGCCCA | | 72 | 56.0 | |
| Прямой | <i>TBP</i> | CACGAACCACGGCACTGATT | 89 | 65 | 55.0 | ROX |
| Обратный | | TTTTCTTGCTGCCAGTCTGGAC | | 65 | 50.0 | |
| Зонд | | TGTGCACAGGAGCCAAGAGTGAAGA | | 69 | 52.0 | |

Примечание: *mTOR* — мишень рапамицина млекопитающих, *RPLP0* — рибосомный белок Р0, *TBP* — ТАТА-связывающий белок. Все олигонуклеотиды разработаны в соответствии со стандартными критериями для мультиплексной ПЦР в реальном времени: длина ампликона <150 п.н., согласованные температуры плавления в пределах каждого набора, оптимальный GC-состав, использование различных неперекрывающихся каналов детекции.

хромосом 1 (NC_000001.11), 12 (NC_000012.12) и 6 (NC_000006.12), несущих целевые гены. Аннотация хромосомных последовательностей позволила установить экзон-интронную структуру исследуемых локусов.

На основе полученных данных об экзонной структуре была проведена оценка праймеров и зондов для генов *mTOR* и *RPLP0*, описанных ранее [16]; эффективность данных была подтверждена. Для гена *TBP* разработано 10 наборов праймер-зонд, из которых отобрана наиболее специфичная комбинация. Последовательности и параметры олигонуклеотидов представлены в таблице.

Предложенные стратегии нормализации и дизайна олигонуклеотидов были верифицированы *in silico*. Для генов *mTOR* и *RPLP0* подтверждено фланкирование праймерами экзон-экзонных границ (экзоны 21–22 и 2–3 соответственно, стратегия flanking), а для гена *TBP* — перекрывание зондом интрона между экзонами 5 и 6 (стратегия spanning), что гарантирует отсутствие амплификации геномной ДНК. Согласно референсным

последовательностям NCBI (NM_004958.4, NM_001002.4, NM_003194.5), праймеры и зонды локализованы на CDS следующим образом: для *mTOR* — прямой праймер 3381–3402, зонд 3411–3435, обратный праймер 3437–3464; для *RPLP0* — прямой праймер 95–115, зонд 181–205, обратный праймер 224–243; для *TBP* — прямой праймер 863–882, зонд 902–926, обратный праймер 930–951.

Кроме того, анализ межпраймерных взаимодействий не выявил стабильных димерных структур, о высокой специфичности разработанных систем.

Валидация ПЦР-тест-системы *in vitro*

При оценке специфичности продуктов амплификации во всех исследованных образцах (10 отдельных и 10 мультиплексных технических повторов для каждого гена) детектировался один четкий продукт, соответствующий расчетной длине ампликона (таблица). Побочных или неспецифических полос при электрофорезе не наблюдали

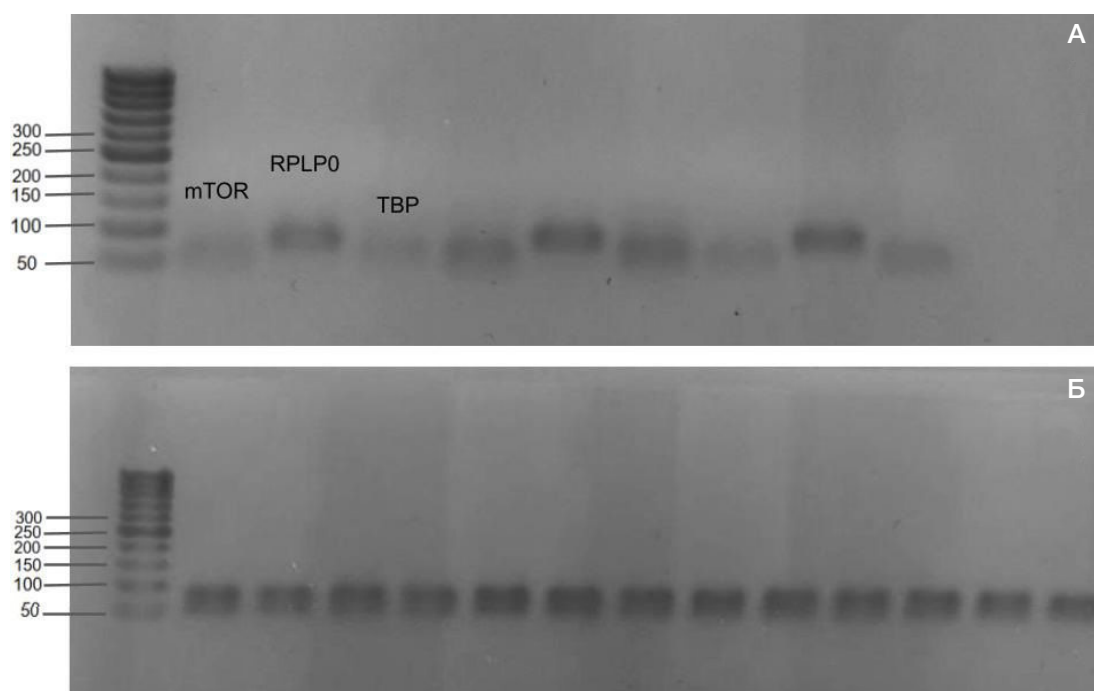


Рис. 2. Результаты анализа специфичности продуктов амплификации методом электрофореза в агарозном геле. **А.** Моноплексные реакции: отдельные технические повторы ОТ-ПЦР-РВ для каждого гена. **Б.** Мультиплексные реакции: технические повторы с одновременной амплификацией всех трех мишеней. Для каждого гена детектируется единственная полоса, соответствующая ожидаемому размеру ампликона, что свидетельствует о высокой специфичности разработанной тест-системы

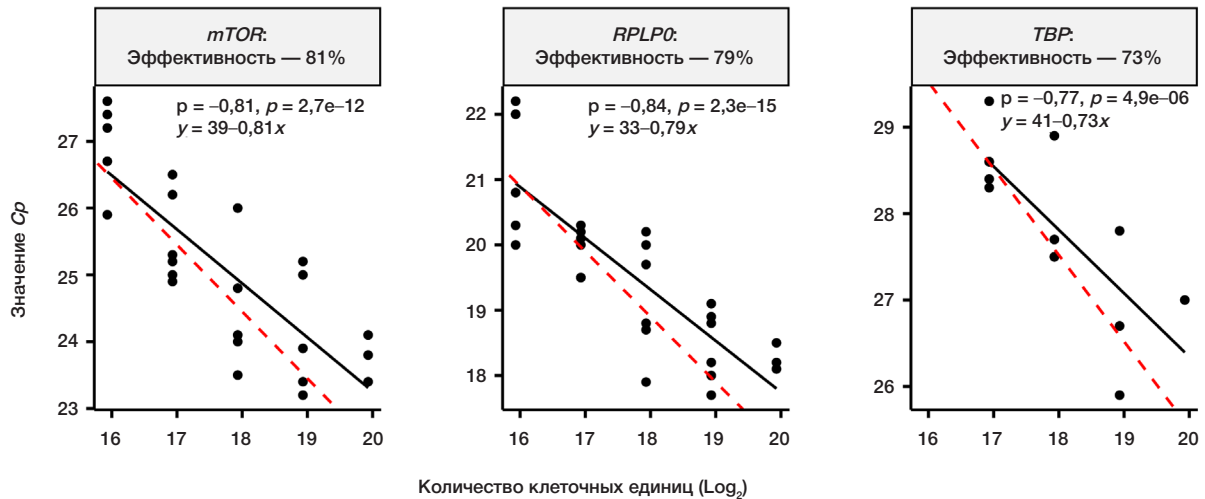


Рис. 3. Эффективность амплификации целевого гена *mTOR* и референсных генов *RPLP0* и *TBP*. Анализ эффективности амплификации для генов *mTOR*, *RPLP0* и *TBP*: графики линейной регрессии значений Crossing Point (Cp) в зависимости от \log_2 клеточного эквивалента. Экспериментальная эффективность амплификации составила 81% для *mTOR* (уравнение регрессии: $y = 39 - 0,81x$), 79% для *RPLP0* ($y = 33 - 0,79x$) и 73% для *TBP* ($y = 41 - 0,73x$). Пунктирная красная линия представляет теоретическую 100%-ю эффективность амплификации (наклон = -1), когда значение Cp уменьшается на единицу при каждом двукратном увеличении концентрации клеток; сплошные черные линии показывают фактические линии регрессии; черные точки — отдельные точки данных из мультиплексных технических повторов ОТ-ПЦР-РВ

(рис. 2). Таким образом, аналитическая специфичность теста составила 100%. При исследовании серийных разведений клеток стабильная детекция всех трех генов достигалась при минимальной концентрации 125 тыс. клеток/мл.

Для оценки эффективности амплификации были построены графики линейной регрессии зависимости значения Cp от значения \log_2 клеточного эквивалента (CE) (рис. 3).

Анализ линейной регрессии выявил сильную обратную корреляцию между количеством клеток и пороговым циклом (Cp) для всех исследуемых генов. Коэффициенты корреляции Спирмена составили $-0,81$ для *mTOR*, $-0,84$ для *RPLP0* и $-0,77$ для *TBP* ($p < 0,05$ во всех случаях), что свидетельствует о статистически значимой зависимости.

Эффективность амплификации, рассчитанная по углу наклона калибровочных кривых, для гена *mTOR* составила 81%, для *RPLP0* — 79%, для *TBP* — 73%. Полученные значения свидетельствуют о высокой эффективности амплификации, при этом экспериментальные кривые описывались уравнениями: $y = 39 - 0,81x$ для *mTOR*,

$y = 33 - 0,79x$ для *RPLP0* и $y = 41 - 0,73x$ для *TBP*. Близость экспериментальных наклонов к теоретическому значению ($b = -1$, соответствующему 100% эффективности) подтверждает пригодность подобранных олигонуклеотидов для количественного анализа.

Оценка стабильности референсных генов, проведенная на 27 мультиплексных технических повторах, выявила существенные различия в характере нормализации. При использовании гена *RPLP0* медиана относительной экспрессии *mTOR* (FC) составила 0,02 (межквартильный размах: 0,02–0,03), что указывает на более высокий уровень экспрессии *RPLP0* по сравнению с *mTOR* в исследуемых образцах. Напротив, при нормализации на *TBP* медиана FC *mTOR* достигла 9,85 (межквартильный размах: 8,57–12,13), отражая существенно более низкую экспрессию *TBP* относительно *mTOR* (рис. 4).

Для оценки вариабельности между техническими повторами было рассчитано отклонение значений FC *mTOR* от среднего для каждого образца. При нормализации на единственный референсный ген медианное отклонение составило $-2,3\%$ (межквартильный размах: от $-21,5$ до

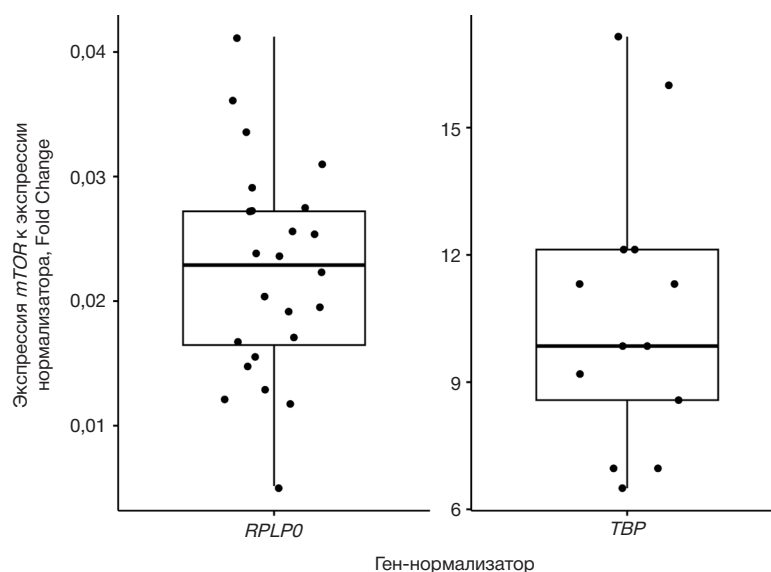


Рис. 4. Экспрессия *mTOR* в клетках SCP-1. Экспрессия *mTOR* стабильно ниже *RPLP0*, но выше *TBP*

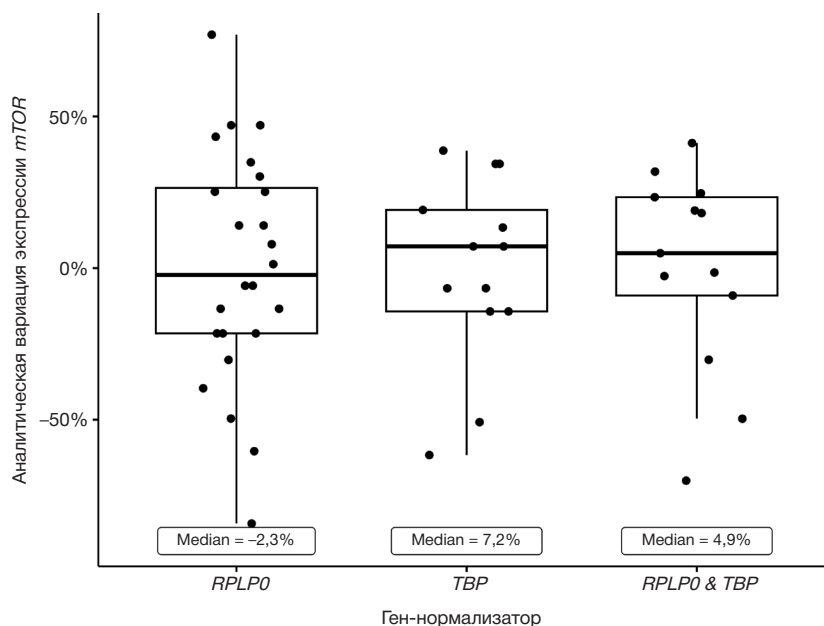


Рис. 5. Оценка аналитической воспроизводимости при различных стратегиях нормализации. Процентное отклонение значений *FC mTOR* для каждого образца от общей медианы. Показана воспроизводимость результатов при нормализации экспрессии *mTOR* на *RPLPO*, на *TBP* и на их среднее геометрическое (*RPLPO* и *TBP*). Снижение варибельности (более узкий интерквартильный размах) достигается при использовании двух референсных генов одновременно

26,4%) для *RPLPO* и 7,2% (межквартильный размах: от -14,3 до 19,2%) для *TBP*. Использование среднего геометрического обоих генов позволило снизить разброс данных: медианное отклонение составило 4,9%, а межквартильный размах сузился до интервала от -9,0 до 23,4% (рис. 5). Таким образом, нормализация на среднее геометрическое *RPLPO* и *TBP* обеспечивает наименьшую варибельность результатов и, следовательно, наиболее высокую воспроизводимость количественной оценки экспрессии гена *mTOR*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании нами была успешно разработана и валидирована мультиплексная ПЦР-тест-система для количественного определения уровня экспрессии гена *mTOR* с нормализацией на референсные гены *TBP* и *RPLPO*. На этапе *in silico* анализа были проведены тщательный отбор и проверка праймеров и зондов по критериям специфичности, термодинамических параметров и отсутствия стабильных димеров. Критически важным достижением стало устранение недостатка ранее опубликованной системы [15] — перекрытия последовательностей зонда и праймера для гена *TBP*, которое ставило под сомнение надежность получаемых с ее помощью результатов. Предлагаемая нами тест-система полностью решает эту проблему.

Доклиническая валидация подтвердила высокую аналитическую специфичность (100%) с детекцией единственного специфичного продукта для каждой мишени. Достигнутая аналитическая чувствительность (125 тыс. клеток/мл) является достаточной для работы с большинством типов клинических образцов, включая биоптаты опухолей, и сопоставима с чувствительностью коммерческих наборов для количественной ПЦР.

Эффективность амплификации для всех трех генов находилась в диапазоне от 73 до 81%. Этот диапазон объясняется двумя ключевыми методологическими решениями, принятыми для обеспечения клинической применимости тест-системы. Во-первых, валидацию

протокола проводили с использованием широко распространенного набора для выделения РНК («Проба-НК»), чтобы максимально приблизить условия эксперимента к реальной диагностической практике; получаемая при этом чистота РНК, будучи репрезентативной для рутинных условий, может влиять на эффективность амплификации [23]. Во-вторых, для исключения риска амплификации контаминирующей геномной ДНК, остатки которой не полностью удаляются даже современными методами выделения, мы исключили стадию элонгации из протокола ПЦР [19]. Эта мера предосторожности особенно актуальна с учетом высокой процессивности современных Taq-полимераз [24]. Несмотря на эти необходимые компромиссы, специфичность тест-системы сохранилась на уровне 100%, а достигнутая эффективность является приемлемой для относительного количественного анализа [22]. Дальнейшая оптимизация, например, тонкая настройка концентраций праймеров, может позволить еще больше повысить эффективность.

Несмотря на удовлетворительные медианные значения, межквартильные размахи остаются относительно широкими. Это объясняется использованием метрики Fold Change, основанной на экспоненциальной формуле ($2^{-\Delta\Delta C_p}$), которая усиливает влияние даже небольших изменений исходных уровней экспрессии на величину процентной варибельности. Данный эффект является ожидаемым для относительного количественного ПЦР-анализа и подтверждается тем, что исходные различия значений *C_p* варьировали в пределах одного цикла. Полученные диапазоны аналитической вариации *FC* полностью соответствуют данным большинства опубликованных исследований по разработке наборов для относительной количественной ПЦР без использования абсолютных стандартов и согласуются с результатами фундаментальных работ [22, 25]. Так, имеются сообщения о значениях технической вариации *FC* от 23 до 52% в зависимости от количества технических повторов [26].

Ключевым преимуществом данной работы является проведение строгой аналитической валидации на стандартизированной клеточной линии. Использование

клеток SCP-1 обеспечило гомогенную и контролируруемую систему, свободную от преаналитических переменных, присущих клиническим образцам (таких как гетерогенность ткани или переменное качество РНК). Это позволило точно определить внутренние аналитические параметры ПЦР-теста — специфичность, чувствительность и воспроизводимость — без влияния мешающих биологических факторов. Продемонстрированная надежность разработанной ПЦР-тест-системы является обязательным условием для ее успешного применения при анализе более сложных типов биоматериала, таких как ткани опухолей человека, что станет следующим этапом исследования.

Разработанный мультиплексный ОТ-ПЦР-тест представляет собой прямой и воспроизводимый инструмент для оценки экспрессии *mTOR*, отражающий интегративную активность сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [27], и является многообещающей объективной альтернативой зависимым от оператора методам, таким как иммуногистохимический [28]. В отличие от выявления мутаций в генах (например, *BRCA1/2* или *PIK3CA*), которые, несмотря на свою клиническую полезность, ограничены специфическими подгруппами пациентов и предоставляют информацию о предрасположенности или агрессивности заболевания, наш метод количественно оценивает результирующую активность сигнального пути напрямую. Учитывая роль гиперэкспрессии *mTOR* при раке молочной железы [1, 6, 28], разработанная тест-система обладает значительным потенциалом для интеграции в будущие диагностические и исследовательские стратегии.

Ограничением данного исследования является использование стандартизированной клеточной линии (SCP-1), которая не отражает всей гетерогенности клинических опухолевых образцов и не учитывает влияние преаналитических переменных [30]. Кроме того, эффективность теста неразрывно связана с конкретными реагентами и протоколами, примененными в данной работе. Следовательно, клиническая применимость разработанной тест-системы для оценки экспрессии *mTOR* в диагностике и стратификации рака молочной железы должна быть установлена в ходе будущих исследований на репрезентативных тканевых когортах. Такие исследования позволят определить ее диагностическую точность (чувствительность, специфичность, AUC) и оценить возможность внедрения в рутинную клиническую практику. Следует также учитывать, что повышенная экспрессия

mTOR наблюдается не только при онкологических, но и при других заболеваниях (например, ревматических патологиях), поэтому интерпретация результатов будет зависеть от типа исследуемого биоматериала и дизайна клинического исследования. В зависимости от поставленной задачи в будущем может потребоваться либо установление диагностических порогов для конкретного типа образцов (например, для биоптатов опухоли), либо введение дополнительных маркеров (например, *RILP*) для дифференциации схожих по экспрессии *mTOR* состояний. Несмотря на необходимость дальнейших исследований, разработанная ПЦР-тест-система представляет собой перспективный базовый инструмент для развития молекулярной диагностики рака молочной железы.

ВЫВОДЫ

В настоящем исследовании разработана и валидирована новая мультиплексная ОТ-ПЦР-РВ-тест-система для относительного количественного анализа экспрессии гена *mTOR* с нормализацией на референсные гены *RPLP0* и *TBP*. Критический недостаток ранее описанного дизайна, заключавшийся в перекрытии последовательностей зонда и праймера для гена *TBP*, устранен в разработанной тест-системе за счет корректного дизайна олигонуклеотидов, проверки отсутствия межпраймерных взаимодействий и применения оптимальных стратегий предотвращения амплификации геномной ДНК. Тест-система продемонстрировала 100% аналитическую специфичность и чувствительность на уровне 125 тыс. клеток/мл. Эффективность амплификации составила 73% для *TBP*, 79% для *RPLP0* и 81% для *mTOR*, что является приемлемым показателем для относительного количественного анализа. В клеточной линии SCP-1 уровень экспрессии *mTOR* был существенно выше, чем *TBP*, но ниже, чем *RPLP0*. Нормализация на геометрическое среднее значений *C_p* обоих референсных генов обеспечила наилучшую воспроизводимость: медиана отклонения значений Fold Change между техническими повторами составила 4,9%. Разработанная тест-система позволяет преодолеть критический недостаток дизайна ранее опубликованного аналога и, с учетом роли гиперэкспрессии *mTOR* в канцерогенезе, может быть перспективным инструментом для развития молекулярной диагностики рака молочной железы.

Литература

- Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2020; 22: 173.
- Корнилов Д. О., Тряпицын М. А., Гребнев Д. Ю. mTOR: сигнализация, регуляция, влияние на метаболизм, роль в регуляции продолжительности жизни и опухолевого роста. *Известия Коми научного центра УРО РАН*. 2021; 5: 104–15.
- Luo C, Ye WR, Shi W, Yin P, Chen C, He YB, et al. Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 17: 106.
- Spilman P, Podlutskaya N, Hart MJ, Debnath J, Gorostiza O, Bredesen D, et al. Inhibition of mTOR by Rapamycin Abolishes Cognitive Deficits and Reduces Amyloid- β Levels in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e9979.
- Zhu K, Wu Y, He P, Fan Y, Zhong X, Zheng H, et al. PI3K/AKT/mTOR-Targeted Therapy for Breast Cancer. *Cells*. 2022; 11 (16): 2508.
- Xue QL, Yang H, Li HF, Abadir PM, Burks TN, Koch LG, et al. Rapamycin increases grip strength and attenuates age-related decline in maximal running distance in old low capacity runner rats. *Aging (Albany NY)*. 2016; 8: 769–76.
- Bitto A, Ito TK, Pineda VV, LeTexier NJ, Huang HZ, Sutlief E, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife*. 2016; 5: e16351.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013; 153: 1194–217.
- Tang L, Fu Y, Song J, Hu T, Li K, Li Z. mTOR inhibition by TAK-228 is effective against growth, survival and angiogenesis in preclinical retinoblastoma models. *Pharmacol Res Perspect*. 2022; 10: e00930.
- Гребнев Д. Ю., Маклакова И. Ю., Корнилов Д. О., Симарина В. М., Тряпицын М. А., Казанцев Ю. А., и др. Ингибирование опухолевого роста в клеточной культуре остеосаркомы с

- помощью микроРНК mir162a. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2023; 67 (1): 48–55.
11. Xu C, Gao Q, Wu Z, Lou W, Li X, Wang M, et al. Combined HASPIN and mTOR inhibition is synergistic against KRAS-driven carcinomas. *Transl Oncol*. 2022; 26: 101540.
 12. Wei Z, Xia K, Zheng D, Gong C, Guo W. RILP inhibits tumor progression in osteosarcoma via Grb10-mediated inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Mol Med*. 2023; 29: 106.
 13. Kirschneck C, Batschkus S, Proff P, Köstler J, Spanier G, Schröder A. Valid gene expression normalization by RT-qPCR in studies on hPDL fibroblasts with focus on orthodontic tooth movement and periodontitis. *Sci Rep*. 2017; 7: 14739.
 14. Hounkpe BW, Chenou F, de Lima F, De Paula EV. HRT Atlas v1.0 database: redefining human and mouse housekeeping genes and candidate reference transcripts by mining massive RNA-seq datasets. *Nucleic Acids Res*. 2021; 49: D947–D955.
 15. Quidville V, Alsafadi S, Goubar A, Commo F, Scott V, Pioche-Durieu C, et al. Targeting the Deregulated Spliceosome Core Machinery in Cancer Cells Triggers mTOR Blockade and Autophagy. *Cancer Res*. 2013; 73: 2247–58.
 16. Корнилов Д. О., Симарзина В. М., Тряпицын М. А., Маслаков Г. П., Бехтер А. А., Зорников Д. Л. Разработка мультиплексной ПЦР тест-системы для анализа экспрессии протоонкогена mTOR. Екатеринбург: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 2024 Apr. Доклад на IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения».
 17. Rodríguez A, Rodríguez M, Córdoba JJ, Andrade MJ. Design of Primers and Probes for Quantitative Real-Time PCR Methods. In: Basu C, editor. *PCR Primer Design*. New York, NY: Humana Press, 2015; 31–56.
 18. Григорьев С. С., Козыменко А. Н., Гайнетдинов М. Р., Корнилов Д. О., Зорников Д. Л. Сравнительный анализ цитотоксичности силеров для проведения пломбирования корневых каналов (in vitro). *Проблемы стоматологии*. 2023; 4: 44–49.
 19. Kaur R, Sodhi M, Sharma A, Sharma VL, Verma P, Swami SK, et al. Selection of suitable reference genes for normalization of quantitative RT-PCR (RT-qPCR) expression data across twelve tissues of riverine buffaloes (*Bubalus bubalis*). *PLoS One*. 2018; 13: e0191558.
 20. Meijerink J, Mandigers C, van de Locht L, Tönnissen E, Goodsaid F, Raemaekers J. A novel method to compensate for different amplification efficiencies between patient DNA samples in quantitative real-time PCR. *J Mol Diagn*. 2001; 3 (2): 55–61.
 21. Figueroa S, Freire-Paspuel B, Vega-Mariño P, Velez A, Cruz M, Cardenas WB, et al. High sensitivity-low cost detection of SARS-CoV-2 by two steps end point RT-PCR with agarose gel electrophoresis visualization. *Sci Rep*. 2021; 11: 21234.
 22. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods*. 2001; 25: 402–8.
 23. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc*. 2006; 1 (3): 1559–82.
 24. Набор реагентов БиоМастер ОТ-ПЦР-РВ (2×). Новосибирск: ООО «Биолабмикс», 2024. Кат. номер: RM03-80.
 25. Dragon AH, Rowe CJ, Rhodes AM, Pak OL, Davis TA, Ronzier E. Systematic Identification of the Optimal Housekeeping Genes for Accurate Transcriptomic and Proteomic Profiling of Tissues following Complex Traumatic Injury. *Methods Protoc*. 2023; 6: 22.
 26. Gentle A, Anastasopoulos F, McBrien NA. High-Resolution Semi-Quantitative Real-Time PCR without the Use of a Standard Curve. *BioTechniques*. 2001; 31: 502–8. Available from: <https://doi.org/10.2144/01313st03>.
 27. Kołodziej P, Nicoś M, Krawczyk PA, Bogucki J, Karczmarczyk A, Zalewski D, et al. The Correlation of Mutations and Expressions of Genes within the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Breast Cancer — A Preliminary Study. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 2061.
 28. Jaglan P, Dass R, Duhan M. Breast Cancer Detection Techniques: Issues and Challenges. *J Inst Eng India Ser B*. 2019; 100: 379–86.
 29. Madsen RR, Erickson EC, Rueda OM, Robin X, Caldas C, Tokar A, et al. Positive correlation between transcriptomic stemness and PI3K/AKT/mTOR signaling scores in breast cancer, and a counterintuitive relationship with PIK3CA genotype. *PLoS Genet*. 2021; 17: e1009876.
 30. Hensler M, Vančurová I, Becht E, Palata O, Strnad P, Tesařová P, et al. Gene expression profiling of circulating tumor cells and peripheral blood mononuclear cells from breast cancer patients. *Oncimmunology*. 2016; 5: e1102827.

References

1. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2020; 22: 173.
2. Kornilov DO, Tryapicyn MA, Grebnev DYU. MTOR: signalizaciya, regulaciya, vliyanie na metabolismm, rol' v regulacii prodolzhitel'nosti zhizni i opuholevogo rosta. *Izvestiya Komi nauchnogo centra URO RAN*. 2021; 5: 104–115. Russian.
3. Luo C, Ye WR, Shi W, Yin P, Chen C, He YB, et al. Perfect match: mTOR inhibitors and tuberous sclerosis complex. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 17: 106.
4. Spilman P, Podlutskaya N, Hart MJ, Debnath J, Gorostiza O, Bredesen D, et al. Inhibition of mTOR by Rapamycin Abolishes Cognitive Deficits and Reduces Amyloid- β Levels in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e9979.
5. Zhu K, Wu Y, He P, Fan Y, Zhong X, Zheng H, et al. PI3K/AKT/mTOR-Targeted Therapy for Breast Cancer. *Cells*. 2022; 11 (16): 2508.
6. Xue QL, Yang H, Li HF, Abadir PM, Burks TN, Koch LG, et al. Rapamycin increases grip strength and attenuates age-related decline in maximal running distance in old low capacity runner rats. *Aging (Albany NY)*. 2016; 8: 769–76.
7. Bitto A, Ito TK, Pineda VV, LeTexier NJ, Huang HZ, Sutlief E, et al. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. *Elife*. 2016; 5: e16351.
8. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. 2013; 153: 1194–217.
9. Tang L, Fu Y, Song J, Hu T, Li K, Li Z. mTOR inhibition by TAK-228 is effective against growth, survival and angiogenesis in preclinical retinoblastoma models. *Pharmacol Res Perspect*. 2022; 10: e00930.
10. Grebnev DYU, Maklakova IYu, Kornilov DO, Simarзина VM, Tryapicyn MA, Kazancev YU. A., et al. Ingibirovanie opuholevogo rosta v kletочноj kul'ture osteosarkomy s pomoshch'yu mikroRNK mir162a. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2023; 67 (1): 48–55. Russian.
11. Xu C, Gao Q, Wu Z, Lou W, Li X, Wang M, et al. Combined HASPIN and mTOR inhibition is synergistic against KRAS-driven carcinomas. *Transl Oncol*. 2022; 26: 101540.
12. Wei Z, Xia K, Zheng D, Gong C, Guo W. RILP inhibits tumor progression in osteosarcoma via Grb10-mediated inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Mol Med*. 2023; 29: 106.
13. Kirschneck C, Batschkus S, Proff P, Köstler J, Spanier G, Schröder A. Valid gene expression normalization by RT-qPCR in studies on hPDL fibroblasts with focus on orthodontic tooth movement and periodontitis. *Sci Rep*. 2017; 7: 14739.
14. Hounkpe BW, Chenou F, de Lima F, De Paula EV. HRT Atlas v1.0 database: redefining human and mouse housekeeping genes and candidate reference transcripts by mining massive RNA-seq datasets. *Nucleic Acids Res*. 2021; 49: D947–D955.
15. Quidville V, Alsafadi S, Goubar A, Commo F, Scott V, Pioche-Durieu C, et al. Targeting the Deregulated Spliceosome Core Machinery in Cancer Cells Triggers mTOR Blockade and Autophagy. *Cancer Res*. 2013; 73: 2247–58.
16. Kornilov DO, Simarзина VM, Tryapicyn MA, Maslakov GP, Bekhter AA, Zornikov DL. Razrabotka mul'tipleksnoj PCR test-sistemy dlya analiza ekspressii protoonkogena mTOR. Екатеринбург: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 2024 Apr. Doklad na IX

- Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenykh i studentov «Aktual'nye voprosy sovremennoj medicinskoj nauki i zdravoohraneniya». Russian.
17. Rodríguez A, Rodríguez M, Córdoba JJ, Andrade MJ. Design of Primers and Probes for Quantitative Real-Time PCR Methods. In: Basu C, editor. *PCR Primer Design*. New York, NY: Humana Press, 2015; 31–56.
 18. Grigorev SS, Kozmenko AN, Gajnetdinov MR, Kornilov DO, Zornikov DL. Sravnitel'nyj analiz citotoksichnosti silerov dlya provedeniya plombirovaniya kornevyh kanalov (in vitro). *Problemy stomatologii*. 2023; 4: 44–49. Russian.
 19. Kaur R, Sodhi M, Sharma A, Sharma VL, Verma P, Swami SK, et al. Selection of suitable reference genes for normalization of quantitative RT-PCR (RT-qPCR) expression data across twelve tissues of riverine buffaloes (*Bubalus bubalis*). *PLoS One*. 2018; 13: e0191558.
 20. Meijerink J, Mandigers C, van de Locht L, Tönnissen E, Goodsaid F, Raemaekers J. A novel method to compensate for different amplification efficiencies between patient DNA samples in quantitative real-time PCR. *J Mol Diagn*. 2001; 3 (2): 55–61.
 21. Figueroa S, Freire-Paspuel B, Vega-Mariño P, Velez A, Cruz M, Cardenas WB, et al. High sensitivity-low cost detection of SARS-CoV-2 by two steps end point RT-PCR with agarose gel electrophoresis visualization. *Sci Rep*. 2021; 11: 21234.
 22. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. *Methods*. 2001; 25: 402–8.
 23. Nolan T, Hands RE, Bustin SA. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. *Nat Protoc*. 2006; 1 (3): 1559–82.
 24. BioMaster RT-qPCR – Standard (2x) one-step RT-qPCR reagent kit. Novosibirsk: «Biolabmix» LLC, 2024. Cat. No: RM03-80.
 25. Dragon AH, Rowe CJ, Rhodes AM, Pak OL, Davis TA, Ronzier E. Systematic Identification of the Optimal Housekeeping Genes for Accurate Transcriptomic and Proteomic Profiling of Tissues following Complex Traumatic Injury. *Methods Protoc*. 2023; 6: 22.
 26. Gentle A, Anastasopoulos F, McBrien NA. High-Resolution Semi-Quantitative Real-Time PCR without the Use of a Standard Curve. *BioTechniques*. 2001; 31: 502–8. Available from: <https://doi.org/10.2144/01313st03>.
 27. Kołodziej P, Nicoś M, Krawczyk PA, Bogucki J, Karczmarczyk A, Zalewski D, et al. The Correlation of Mutations and Expressions of Genes within the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Breast Cancer — A Preliminary Study. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 2061.
 28. Jaglan P, Dass R, Duhan M. Breast Cancer Detection Techniques: Issues and Challenges. *J Inst Eng India Ser B*. 2019; 100: 379–86.
 29. Madsen RR, Erickson EC, Rueda OM, Robin X, Caldas C, Toker A, et al. Positive correlation between transcriptomic stemness and PI3K/AKT/mTOR signaling scores in breast cancer, and a counterintuitive relationship with PIK3CA genotype. *PLoS Genet*. 2021; 17: e1009876.
 30. Hensler M, Vančurová I, Becht E, Palata O, Strnad P, Tesařová P, et al. Gene expression profiling of circulating tumor cells and peripheral blood mononuclear cells from breast cancer patients. *Oncoimmunology*. 2016; 5: e1102827.

КРУПНАЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ АДЕНОМА ПЕЧЕНИ У ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

А. К. Чичельницкий¹, Д. А. Савченко¹, А. С. Костина¹, Д. А. Раклов¹, Е. Р. Жук², Е. С. Буймова², А. И. Негодаева¹, А. О. Иваненко¹✉, В. И. Адучиева³

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

³ Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов, Россия

Гепатоцеллюлярная аденома является редкой доброкачественной опухолью печени с потенциально неблагоприятным течением, обусловленным риском кровоизлияния и злокачественной трансформации. Лечение зависит от подтипа и размеров образования. Представлено клиническое наблюдение гепатоцеллюлярной аденомы у женщины репродуктивного возраста на фоне длительного применения оральных контрацептивов. Опухоль размером 8 см была случайно выявлена при инструментальном обследовании; морфологическое и иммуногистохимическое исследование подтвердили доброкачественный характер без мутации β -катенина. Выполнена резекция печени. Случай подчеркивает важность внимательного наблюдения за пациентками на фоне длительного приема гормональных контрацептивов и своевременного хирургического вмешательства при крупных гепатоцеллюлярных аденомах с целью профилактики риска кровоизлияний и малигнизации.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная аденома, опухоли печени, эстрогенсодержащие препараты, резекция печени

Вклад авторов: А. К. Чичельницкий, Д. А. Савченко — написание и редактирование статьи; Е. Р. Жук, Е. С. Буймова — обзор литературы, анализ данных, написание статьи; А. С. Костина, Д. А. Раклов — обзор литературы, сбор данных, написание статьи; А. И. Негодаева, А. О. Иваненко — концепция и дизайн, обзор литературы, написание статьи; В. И. Адучиева — обзор литературы, написание и редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: пациент подписал добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

✉ **Для корреспонденции:** Анастасия Олеговна Иваненко
ул. Алма-Атинская, д. 24, г. Ростов-на-Дону, 344009, Россия; ivanenko.anastasiya.01@mail.ru

Статья получена: 12.02.2026 **Статья принята к печати:** 10.03.2026 **Опубликована онлайн:** 28.03.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.010

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

LARGE HEPATOCELLULAR ADENOMA OF THE LIVER IN A WOMAN OF REPRODUCTIVE AGE

Chichelnitsky AK¹, Savchenko DA¹, Kostina AS¹, Raklov DA¹, Zhuk ER², Buimova ES², Negodaeva AI¹, Ivanenko AO¹✉, Aduchieva VI³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

³ Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Hepatocellular adenoma is a rare benign liver tumor with the potentially unfavorable course due to the risk of hemorrhage and malignant transformation. Treatment depends on the mass subtype and size. Here we present a clinical case of hepatocellular adenoma in a woman of reproductive age developed against the background of the long-term use of oral contraceptives. The tumor sized 8 cm was detected accidentally during instrumental examination; morphological and immunohistochemistry assessment confirmed that it was a benign one without β -catenin mutation. Liver resection was performed. The case highlights the importance of careful monitoring of the patients during the long-term use of oral contraceptives, as well as of the timely surgical interventions in individuals with large hepatocellular adenomas to prevent hemorrhage and malignization.

Keywords: hepatocellular adenoma, liver tumors, estrogen-containing drugs, liver resection

Author contribution: Chichelnitsky AK, Savchenko DA — manuscript writing and editing; Zhuk ER, Buimova ES — literature review, data analysis, manuscript writing; Kostina AS, Raklov DA — literature review, data acquisition, manuscript writing; Negodaeva AI, Ivanenko AO — concept and design, literature review, manuscript writing; Aduchieva VI — literature review, manuscript writing and editing.

Compliance with ethical standards: the patient submitted the informed consent for publication of anonymized personal medical information.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anastasiya O. Ivanenko
Alma-Atinskaya, 24, Rostov-on-Don, 344009, Russia; ivanenko.anastasiya.01@mail.ru

Received: 12.02.2026 **Accepted:** 10.03.2026 **Published online:** 28.03.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.010

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) представляет собой редкую доброкачественную опухоль печени, диагностируемую преимущественно у женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Длительный прием оральных контрацептивов (более 5 лет) является ведущим фактором риска развития ГЦА. В общей популяции частота случаев выявления ГЦА точно не установлена, сообщается о 0,001–0,004%. Согласно литературным данным [3], у женщин, которые на протяжении длительного

времени использовали пероральные контрацептивы, аденомы диагностируют значительно чаще — 3,4 случая на 100 000, тогда как среди женщин, не принимавших данные препараты, этот показатель колеблется в пределах 1–1,3 на 100 000. Установлена прямая зависимость между продолжительностью приема контрацептивов, увеличением частоты развития ГЦА и выраженностью их клинических проявлений (жалоб пациентов) [3]. За последние десятилетия соотношение женщин и

мужчин снизилось с 11 : 1 до 4 : 1, что связывают с ростом применения анаболических стероидов [4]. К дополнительным факторам риска относятся гликогенозы, ожирение, метаболический синдром, злоупотребление алкоголем, а также эндокринные нарушения, включая синдром Клайнфельтера, MODY-диабет 3-го типа и синдром поликистозных яичников [5, 6]. В последние годы показана также связь ГЦА с применением кломифена и барбитуратов [4, 7].

К числу основных осложнений ГЦА относят спонтанные кровоизлияния, регистрируемые в 27% случаев при выявлении образований размером более 5 см [4], и злокачественное перерождение. Кровотечение может быть внутритуморным, внутривнутрипеченочным или внутрибрюшинным; при внутрибрюшинном кровоизлиянии развивается острый геморрагический синдром, сопряженный с высоким риском геморрагического шока и летального исхода [5].

Мужской пол, мутации β -катенина (экзон 3) и размер опухоли более 5 см ассоциированы с повышенным риском малигнизации гепатоцеллюлярной аденомы [8, 9].

Морфологически ГЦА состоят из гепатоцитов без портальных трактов и желчных протоков и имеют исключительно артериальное кровоснабжение [2]. Ввиду ограниченной диагностической информативности стандартного гистологического исследования, особенно при дифференциальной диагностике подтипов ГЦА и гепатоцеллюлярной карциномы, все большее значение приобретают иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы [10–12]. В 2007 г. были предложены ключевые иммуногистохимические маркеры для классификации ГЦА, включая L-FABP, β -катенин, глутаминсинтетазу и сывороточный амилоид А [13]. Однако экспрессия данных белков возможна и при других доброкачественных и злокачественных поражениях печени, что требует оценки характера их распределения в контексте фоновой ткани печени [2]. Таким образом диагностика ГЦА требует последовательной и комплексной оценки клинических данных, результатов инструментальных методов исследования, а также морфологической и иммуногистохимической верификации образования.

В 2017 г. на основе анализа более 500 случаев ГЦА была продемонстрирована взаимосвязь молекулярных и иммуногистохимических подтипов с риском кровотечения, роста опухоли и злокачественной трансформации [4]. Авторы расширили классификацию до восьми подтипов, включая различные варианты β -катенин-активированных аденом, смешанные формы и аденому сигнального пути Hedgehog (sh-HCA), ассоциированную с внутриопухолевыми кровоизлияниями [4, 14]. Новые и неклассифицированные подтипы в совокупности составляют около одной трети всех ГЦА.

Таким образом, современные данные подчеркивают значимость комплексного подхода к диагностике и стратификации риска ГЦА, включающего клиническую оценку, инструментальные методы (МРТ, КТ, УЗИ) и иммуногистохимию, что непосредственно отражает стратегию ведения пациентки, представленной в данном клиническом наблюдении.

Описание клинического случая

Пациентка М., 28 лет, обратилась с жалобами на боль в правом подреберье, ощущение тяжести в эпигастриальной области, а также кашель с незначительным количеством

мокроты, возникший после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. В анамнезе — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и длительный (в течение 10 лет) прием комбинированных оральных контрацептивов. Наследственная отягощенность по онкологической и гепатологической патологии не выявлена. Профессиональные вредности и воздействие неблагоприятных производственных факторов пациентка отрицает.

При обследовании в лечебно-профилактическом учреждении г. Донецка было случайно выявлено объемное образование печени. С целью уточнения диагноза и проведения комплексного обследования пациентка самостоятельно обратилась в онкологический диспансер г. Ростов-на-Дону.

Данные обследований

По данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости (03.10.2025, пересмотр 05.10.2025) печень увеличена, с неровным контуром; билобарные размеры — 208 × 186 мм. В сегментах S5–S6 визуализируется солидное образование размером не менее 65 × 76 × 80 мм, по интенсивности сигнала сопоставимое с неизменной паренхимой печени, с накоплением контрастного препарата. В дифференциально-диагностическом ряду рассматривали очаговую узелковую гиперплазию, печеночно-клеточную аденому и гепатоцеллюлярную карциному. Диагностическая интерпретация была затруднена вследствие технических ограничений исследования (низкое соотношение сигнал/шум, отсутствие полноценной артериальной фазы и фаз wash-in/wash-out). Асцит не выявлен, костные структуры без признаков патологии.

Проведенные клинико-лабораторные исследования не выявили отклонений. Уровень альфа-фетопротеина (АФП) составил 2,36 нг/мл и не превышал референсных значений.

В связи с молодым возрастом пациентки, отсутствием цирроза печени и уровнем АФП в пределах референсных значений, наличием солидного образования значительных размеров, а также отсутствием возможности достоверно исключить по данным лучевых методов исследований как доброкачественную, так и злокачественную природу процесса было принято решение о выполнении трепан-биопсии с целью морфологической верификации диагноза, что являлось принципиально важным для определения дальнейшей лечебной тактики.

При гистологическом исследовании биопсийного материала от 19.10.2025 выявлены гепатоциты с признаками очаговой белковой (зернистой) дистрофии; часть клеток деформирована и атрофирована. Портальные тракты отсутствуют. Морфологическая картина соответствовала печеночно-клеточной аденоме (МКБ-10: D13.4). С учетом необходимости стратификации риска малигнизации рекомендовано проведение иммуногистохимического (ИГХ) исследования для оценки пролиферативной активности и наличия мутации гена β -катенина.

По данным ИГХ (19.10.2025) индекс Ki-67 составил 2%, что свидетельствует о низкой пролиферативной активности опухолевых клеток. Ядерная экспрессия β -катенина отсутствовала, что позволило исключить β -катенин-активированный подтип аденомы, ассоциированный с повышенным риском малигнизации. Таким образом,



Рис. Макропрепарат. Фрагмент ткани печени размерами 8 × 8 × 7 см, на расстоянии 1 см от ближайшего края резекции

ИГХ-исследование подтвердило доброкачественную природу образования и его принадлежность к группе низкого онкологического риска.

Полученные морфологические и иммунофенотипические данные (отсутствие признаков β -катениновой активации и низкий индекс Ki-67) позволили рассматривать процесс как доброкачественный. Вместе с тем значительные размеры опухоли (более 5 см), риск спонтанного кровотечения, а также длительный прием оральных контрацептивов как потенциальный этиологический фактор обусловили целесообразность хирургического лечения.

Пациентке выполнено оперативное вмешательство 07.11.2025 в плановом порядке под эндотрахеальным наркозом с проведением интраоперационного мониторинга витальных функций. Доступ осуществлен посредством срединной лапаротомии с послойным рассечением тканей передней брюшной стенки. После вскрытия брюшной полости произведена ее тщательная ревизия: свободной жидкости не выявлено, признаков диссеминации процесса и поражения брюшины не установлено. Печень увеличена, в проекции VI–VII сегментов определяется объемное образование мягкоэластической консистенции диаметром до 8–9 см (рисунок). С учетом локализации опухоли и ее размеров выполнена анатомическая резекция VI–VII сегментов печени с использованием ультразвукового скальпеля и водоструйного диссектора, в пределах визуально неизмененных тканей. Печеночная рана обработана аргонно-плазменным коагулятором и гемостатической губкой (Тахокомб, стр.пр. Австрия). В подпеченочное пространство установлен дренаж из поливинилхлоридной трубки. Брюшная полость послойно ушита. Операция выполнена в радикальном объеме, без технических осложнений.

Морфологическое исследование резецированного материала показало, что образование частично инкапсулировано, имеет неровные контуры. Представлено балками, образованными клетками в два слоя, окруженными развитым ретикулиновым каркасом; портальные тракты отсутствуют. Морфологическая картина соответствует печеночно-клеточной аденоме.

На основании полученных данных подтверждено, что удаленные образования печени представляли собой ГЦА без признаков ядерной β -катениновой активности.

При морфологической верификации биопсийного и резецированного материала выявлена типичная архитектура ГЦА с балками клеток в два слоя, развитием ретикулинового каркаса и отсутствием портальных трактов. По результатам иммунофенотипического анализа значение Ki-67 составило 2%, ядерная β -катениновая активность отсутствует, что соответствует группе низкого риска малигнизации. Данные признаки являются прогностически благоприятными и подтверждают доброкачественную природу опухоли.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана на 7-е сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение клинического случая

Современные представления подчеркивают гетерогенность данной группы новообразований, различия их молекулярных подтипов и вариабельность прогностических характеристик. В литературе длительный прием оральных контрацептивов рассматривается как один из факторов, ассоциированных с развитием ГЦА у женщин репродуктивного возраста. В представленном наблюдении пациентка на протяжении 10 лет получала гормональную контрацепцию, что можно рассматривать как потенциально значимый предрасполагающий фактор, однако описательный характер клинического случая не позволяет делать причинно-следственные выводы. Длительное гормональное воздействие ассоциируется с повышенной экспрессией пролиферативных и метаболических путей в гепатоцитах, что способствует образованию аденоматозных узлов. Размер опухоли более 5 см остается ключевым прогностическим критерием, ассоциированным с повышенной вероятностью геморрагических осложнений, независимо от молекулярного подтипа, а также характеризуется повышенным риском разрыва, особенно в период беременности или менструации, что приводит к жизнеугрожающим осложнениям [4, 9]. В крупных клинических исследованиях частота разрыва с внутрибрюшинным кровотечением достигала 17,5% [11].

В представленном клиническом наблюдении опухоль у пациентки достигала 8 см, что соответствует

критическому размеру, при котором существенно повышается риск внутривенного и внутрибрюшинного кровоизлияния, особенно на фоне гормональной стимуляции. Иммуногистохимическое исследование показало отсутствие мутации β -катенина, что снижает риск злокачественной трансформации, однако крупный размер опухоли сам по себе является показанием к хирургическому вмешательству.

Установление окончательного диагноза стало возможным благодаря последовательной и комплексной оценке клинических данных, результатов лучевых методов исследования, а также морфологической и иммуногистохимической верификации образования. Интеграция клинико-инструментальных и патоморфологических данных позволила провести обоснованную дифференциальную диагностику очагового поражения печени и определить рациональную лечебную тактику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЦА является редким доброкачественным новообразованием печени, характеризующимся риском развития геморрагических осложнений и малигнизации. Длительное применение

оральных гормональных контрацептивов у женщин репродуктивного возраста рассматривается как значимый этиопатогенетический фактор, что обуславливает необходимость персонализированного подхода к ведению пациенток и регулярного мониторинга доброкачественных очаговых поражений печени. Размер опухолевого образования ≥ 5 см выступает независимым предиктором неблагоприятного течения и показанием к хирургическому лечению независимо от статуса мутаций β -катенина. Выполнение анатомической резекции печени при ГЦА значительных размеров является рациональной лечебной стратегией, направленной на снижение риска жизнеугрожающих состояний и достижение благоприятных результатов лечения.

Данный случай акцентирует внимание на необходимости повышенной клинической настороженности в отношении опухолевых образований печени у женщин репродуктивного возраста, особенно при длительном применении гормональных контрацептивов. Отсутствие специфических клинических и лабораторных проявлений не исключает наличия опухолевого процесса и требует проведения углубленного обследования с морфологической верификацией при диагностической неопределенности.

Литература

1. Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Genotype–phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13 (19): 2649–54. DOI: 10.3748/wjg.v13.i19.2649.
2. Kim H, Park YN. Hepatocellular adenomas: recent updates. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2021; 55 (3): 171–80. DOI: 10.4132/jptm.2021.02.27.
3. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis*. 2012;16 (2): 271–83. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.001.
4. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology*. 2017; 152 (4): 880–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.042.
5. Aalten SM, Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *British Journal of Surgery*. 2012; 99 (7): 911–16. DOI: 10.1002/bjs.8762.
6. Shreenath AP, Grant LM, Kahloon A. Hepatocellular Adenoma. 2024 May 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; doi.org/10.1093/bjrtqae180.
7. Gautam S, Zhang L, Lee C, Arnaoutova I, Chen HD, Resaz R, et al. Molecular mechanism underlying impaired hepatic autophagy in glycogen storage disease type Ib. *Human Molecular Genetics*. 2023; 32 (2): 262–75. DOI: 10.1093/hmg/ddac197.
8. Fu J, Wang T, Zhai X, Xiao X. Primary hepatocellular adenoma due to biallelic HNF1A mutations and its co-occurrence with MODY 3: case report and review of the literature. *Endocrine*. 2020; 67 (3): 544–51. DOI: 10.1007/s12020-019-02138-x.
9. Margolske E, Bao F, de Gonzalez AK, Moreira RK, Lagana S, Sireci AN, et al. Hepatocellular adenoma classification: a comparative evaluation of immunohistochemistry and targeted mutational analysis. *Diagnostic Pathology*. 2016; 11: 27. DOI: 10.1186/s13000-016-0475-5.
10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
11. Thomeer MG, Broker M, Verheij J, Doukas M, Terkivatan T, Bijdevaate D, et al. Hepatocellular adenoma: when and how to treat? Update of current evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016; 9 (6): 898–912. DOI: 10.1177/1756283X16663882.
12. Poté N, Caruso S, Calderaro J, Cauchy F, Lagadec F, Couchy G, et al. Borderline hepatocellular adenomas: a practical diagnostic approach based on pathologic and molecular features. *Modern Pathology*. 2023; 36 (9): 100211. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100211.
13. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology*. 2007; 46 (3): 740–8. DOI: 10.1002/hep.21743.
14. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017; 34 (2): 112–25. DOI: 10.1053/j.semmp.2016.12.007.

References

1. Bioulac-Sage P, Blanc JF, Rebouissou S, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Genotype–phenotype classification of hepatocellular adenoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13 (19): 2649–54. DOI: 10.3748/wjg.v13.i19.2649.
2. Kim H, Park YN. Hepatocellular adenomas: recent updates. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2021; 55 (3): 171–80. DOI: 10.4132/jptm.2021.02.27.
3. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis*. 2012;16 (2): 271–83. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.001.
4. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology*. 2017; 152 (4): 880–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.042.
5. Aalten SM, Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *British Journal of Surgery*. 2012; 99 (7): 911–16. DOI: 10.1002/bjs.8762.
6. Shreenath AP, Grant LM, Kahloon A. Hepatocellular Adenoma. 2024 May 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; doi.org/10.1093/bjrtqae180.
7. Gautam S, Zhang L, Lee C, Arnaoutova I, Chen HD, Resaz R, et al. Molecular mechanism underlying impaired hepatic autophagy in glycogen storage disease type Ib. *Human Molecular Genetics*. 2023; 32 (2): 262–75. DOI: 10.1093/hmg/ddac197.
8. Fu J, Wang T, Zhai X, Xiao X. Primary hepatocellular adenoma due

- to biallelic HNF1A mutations and its co-occurrence with MODY 3: case report and review of the literature. *Endocrine*. 2020; 67 (3): 544–51. DOI: 10.1007/s12020-019-02138-x.
9. Margolskee E, Bao F, de Gonzalez AK, Moreira RK, Lagana S, Sireci AN, et al. Hepatocellular adenoma classification: a comparative evaluation of immunohistochemistry and targeted mutational analysis. *Diagnostic Pathology*. 2016; 11: 27. DOI: 10.1186/s13000-016-0475-5.
 10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
 11. Thomeer MG, Broker M, Verheij J, Doukas M, Terkivatan T, Bijdevaate D, et al. Hepatocellular adenoma: when and how to treat? Update of current evidence. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016; 9 (6): 898–912. DOI: 10.1177/1756283X16663882.
 12. Poté N, Caruso S, Calderaro J, Cauchy F, Lagadec F, Couchy G, et al. Borderline hepatocellular adenomas: a practical diagnostic approach based on pathologic and molecular features. *Modern Pathology*. 2023; 36 (9): 100211. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100211.
 13. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology*. 2007; 46 (3): 740–8. DOI: 10.1002/hep.21743.
 14. Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C. Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017; 34 (2): 112–25. DOI: 10.1053/j.semmp.2016.12.007.

ИЗМЕНЕНИЯ В ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ В ХИМИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫХ ОПУХОЛЯХ *IN VIVO*

М. М. Цыганов^{1,2}✉, И. А. Цыденова¹, Д. М. Лоос¹, М. К. Ибрагимова^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный научно-исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Изучение молекулярных механизмов канцерогенеза, включая нарушение в системе гомологичной рекомбинации (ГР), является важной задачей при изучении процесса малигнизации. Дисфункция генов ГР, таких как *BRCA1/2*, способствует геномной нестабильности и развитию более агрессивных опухолевых клонов. Использование химических канцерогенов, таких как диметилбенз(а)антрацен (ДМБА), позволяет моделировать процессы опухолеобразования и анализировать изменения экспрессии генов репарации. Изучение этих изменений важно для понимания механизмов адаптации опухолевых клеток к генотоксическому стрессу и разработки персонализированных подходов к терапии рака. Целью работы было оценить экспрессию основных генов ГР при химиоиндуцированном канцерогенезе у мышей. Исследование проводили на самках аутбредных лабораторных мышей ICR (CD-1; $n = 20$). Сформировано две группы животных: контрольная и группа исследования с введением ДМБА. Для идентификации опухолей аутопсийный материал подвергали гистологическому анализу. Уровень экспрессии генов оценивали при помощи ОТ-ПЦР, наличие хромосомных aberrаций — посредством цифровой ПЦР. Наличие опухолей установлено у четырех животных. В трех образцах опухоли наблюдали нулевую экспрессию *Brca1*, *Brca2*, *Cdk12*, *Chek2*, *Palb2*, *Bard1*, *Brip1* и паралогов *Rad*. У одного образца зафиксированы высокие уровни генов *Cdk12* (14.3), *Chek1* (27.6), *Rad51d* (38.5). В большинстве случаев зафиксировано преобладание делеций в исследуемых генах. Таким образом, при опухолеобразовании происходит снижение экспрессии основных генов репарации, формирование хромосомных aberrаций, что может способствовать появлению более агрессивных клонов, а также увеличивать чувствительность к химиопрепаратам.

Ключевые слова: химиоиндуцированный канцерогенез, гены гомологичной рекомбинации, *Brca1*, экспрессия, диметилбензантрацен

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00169-П).

Благодарности: работнику по уходу за животными Д. Ж. Булатовой (НИИ онкологии, г. Томск) и лаборанту-исследователю П. Е. Никифорову (НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, г. Томск) за помощь в планировании и проведении эксперимента на модельных животных.

Вклад авторов: М. М. Цыганов — написание текста статьи; И. А. Цыденова — получение данных для анализа; Д. М. Лоос — получение данных для анализа, визуализация; М. К. Ибрагимова — редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского национального научно-исследовательского медицинского центра Российской академии наук (протокол № 21, от 14 октября 2022 г.). Содержание, уход и все манипуляции с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (ETS № 123).

✉ **Для корреспонденции:** Матвей Михайлович Цыганов
ул. Кооперативная, д. 5, г. Томск, 634050, Россия; tsyganovMM@yandex.ru

Статья получена: 17.03.2026 **Статья принята к печати:** 08.04.2026 **Опубликована онлайн:** 19.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.014

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CHANGES IN EXPRESSION OF HOMOLOGOUS RECOMBINATION GENES IN CHEMOTHERAPY-INDUCED TUMORS *IN VIVO*

Tsyganov MM^{1,2}✉, Tsydenova IA¹, Loos DM¹, Ibragimova MK^{1,2}

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Studying molecular mechanisms of carcinogenesis, including abnormalities of the homologous recombination (HR) system, is an important objective when studying malignization. Dysfunction of HR genes, such as *BRCA1/2*, contributes to genomic instability and the development of more aggressive tumor clones. The use of chemical carcinogens, such as dimethylbenz(a)anthracene (DMBA), allows one to simulate tumorigenesis processes and assess changes in expression of repair genes. It is important to study such changes to understand the mechanisms underlying adaptation of tumor cells to genotoxic stress and develop personalized approaches to cancer treatment. The study aimed to assess the expression of major HR genes in chemotherapy-induced carcinogenesis in mice. The study involved female outbred ICR laboratory mice (CD-1; $n = 20$). Two groups of animals were formed: the control group and the treatment group that was administered DMBA. Histological analysis of autopsy specimens was conducted to identify tumors. Gene expression levels were assessed using RT-PCR, and testing for chromosomal aberrations was performed using digital PCR. Tumors were found in four animals. Zero expression of the genes *Brca1*, *Brca2*, *Cdk12*, *Chek2*, *Palb2*, *Bard1*, *Brip1* and *Rad* paralogues was observed in three tumor samples. One sample showed high expression of the genes *Cdk12* (14.3), *Chek1* (27.6), *Rad51d* (38.5). Predominance of deletions in the test genes was reported in the majority of cases. Thus, tumorigenesis is associated with the decrease in expression of major repair genes, chromosomal aberration formation, which can contribute to the emergence of more aggressive clones and increase sensitivity to chemotherapy drugs.

Keywords: chemotherapy-induced carcinogenesis; homologous recombination genes, *Brca1*; expression; dimethylbenzanthracene

Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-15-00169-П).

Acknowledgements: to D.Zh. Bulatova, animal care specialist (Cancer Research Institute, Tomsk), and P.E. Nikiforov, laboratory research assistant (Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk) for assistance in planning and conducting experiments involving model animals.

Author contribution: Tsyganov MM — manuscript writing; Tsydenova IA — acquisition of the data for analysis; Loos DM — acquisition of the data for analysis, imaging; Ibragimova MK — editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 21 dated 14 October 2022). Animals were handled in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123).

✉ **Correspondence should be addressed:** Matvey M. Tsyganov
Kooperativnaya 5, Tomsk, 634050, Russia; tsyganovMM@yandex.ru

Received: 17.03.2026 **Accepted:** 08.04.2026 **Published online:** 19.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.014

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Изучение механизмов, лежащих в основе происхождения и прогрессирования солидных опухолей, остается одной из самых актуальных задач современной биомедицины [1]. Одним из ключевых событий, лежащих в основе канцерогенеза, могут быть изменения в генах системы гомологичной рекомбинации (ГР), участвующих в репарации двуцепочечных разрывов ДНК, регуляции клеточного цикла и т. д. [2]. Такие изменения могут проявляться как дисфункция (накопление мутаций, крупные хромосомные перестройки, изменения экспрессии и т. д.) в ключевых генах гомологичной рекомбинации, в частности *BRCA1* и *BRCA2*. Дисфункция приводит к формированию дефицита репарации двуцепочечных разрывов ДНК, или дефицита гомологичной рекомбинации (ДГР) [3]. При этом уровень экспрессии *BRCA1/2* и других генов системы ГР является одним из основных и конечных факторов, определяющих не только степень генетической и функциональной дисфункции, но и чувствительность опухолевых клеток к различным химиотерапевтическим агентам.

Согласно рабочей гипотезе исследования, в процессе трансформации, роста и прогрессии опухоли механизмы формирования дефицита гомологичной рекомбинации увеличиваются, усиливая генетическую нестабильность. С эволюционной точки зрения, опухоли «выгодно» формирование мутаторного фенотипа и, прежде всего, за счет дисрегуляции процессов гомологичной рекомбинации. При этом механизмы формирования ДГР в опухолевых клетках должны увеличиваться за счет расширения частоты и спектра нарушений. Начальные мутации генов ГР могут сопровождаться делециями, метилированием, репрессией генов и т. д., что должно приводить к формированию более агрессивных клонов. Но этот процесс остается практически не изученным, и его исследование поможет спрогнозировать риски малигнизации предопухолевых патологий и агрессивность опухолей ранних стадий.

Химические вещества, вызывающие мутации и другие генотоксические изменения, особенно ценны для моделирования канцерогенеза, поскольку они непосредственно инициируют развитие опухоли. Одним из наиболее распространенных полициклических ароматических углеводородов в нашей окружающей среде является 7,12-диметилбенз(а)антрацен (ДМБА), обладающий выраженными канцерогенными свойствами, широко используемый в доклинических исследованиях для имитации процессов образования опухолей *in vivo* и *in vitro* [4, 5]. На сегодняшний день данные о профилях экспрессии генов опухолей, индуцированных специфическими химическими канцерогенами, остаются скудными. Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между воздействием химических веществ и нарушением гомологичной рекомбинации (ГР). Например, было показано, что воздействие ПАУ в дозах, соответствующих условиям окружающей среды, дозозависимо снижает экспрессию *BRCA1* в клетках рака молочной железы [6]. Более ранние исследования показали, что ПАУ также подавляют *BRCA1 in vitro* и *in vivo* [7]. В этом контексте использование мышинных моделей стало мощным инструментом для изучения этиологии и прогрессирования рака *in vivo*. Однако исследование эффектов подавления гомологичной рекомбинации *in vivo* остается сложной задачей, особенно в контексте канцерогенеза, вызванного химиотерапией. Например, было показано, что мутации в гене *Rad51* сильно предрасполагают мышей к лимфомам, в то время как мутации *Brca1* способствуют развитию

других типов опухолей [8]. Мышиные модели с частичной потерей функции *Brca2* также показывают повышенный уровень канцерогенеза с предрасположенностью к лимфомам [9]. Помимо ключевых генов ГР *BRCA1* и *BRCA2*, другие компоненты пути играют важную роль как в репарации ДНК, так и в канцерогенезе. Исследования на мышинных моделях показали, что снижение активности того же гена *Rad51 in vivo* не способствует развитию опухоли, а скорее обеспечивает защиту от нее. Эти данные предполагают, что опосредованная *Rad51* репарация может способствовать прогрессированию опухоли, а не функционировать как супрессор опухоли [10, 11]. Другие гены ГР с низкой пенетрантностью, включая *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1* и *BARD1*, были широко изучены в контексте канцерогенеза молочной железы человека [12]. Однако их функция и вклад в развитие опухоли в мышинных моделях остаются недостаточно изученными. В настоящее время данные о регуляции этих генов в моделях мышей ограничены, что препятствует всестороннему пониманию их участия в репарации ДНК и канцерогенезе [12]. Поэтому анализ изменений в экспрессии генов ГР во время канцерогенеза может позволить определить, как клетки реагируют на генотоксический стресс и как эти процессы могут быть нарушены в опухолевых тканях [13]. Понимание этой динамики может определить чувствительность опухолевых клеток к агентам, повреждающим ДНК, что важно для персонализированного лечения рака. Таким образом, целью данной работы было оценить экспрессию ключевых генов в системе гомологичной рекомбинации при химически индуцированном канцерогенезе у мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Изучение химиоиндуцированного канцерогенеза проводили на 20 самках аутбредных лабораторных мышей ICR (CD-1). Содержание, уход и все манипуляции с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123). Животных содержали в стандартных условиях при температуре 22 ± 2 °C, относительной влажности 50–60%, с 12-часовым световым циклом (с 8:00 до 20:00). Корма и воду предоставляли в свободном доступе. Все процедуры с животными выполняли в утренние часы (с 9:00 до 11:00 местного времени) согласно правилам и рекомендациям гуманного обращения с животными, используемыми для экспериментальных и иных научных целей. Мониторинг здоровья и поведенческих аспектов осуществляли ежедневно, а любые признаки дискомфорта или болезни незамедлительно устраняли специалисты.

Дизайн эксперимента

Дизайн разрабатывали с соблюдением принципов 3R, снижая количество животных до необходимого минимума и минимизируя дискомфорт. Для проведения эксперимента были сформированы две группы животных. Путем взвешивания и рандомизации (согласно среднему весу, $mean \pm 10\%$) животные сформировали в контрольную ($n = 10$) и опытную группы ($n = 10$). Среднее значение веса для контрольной группы составило: $27,2 \pm 0,62$ г; для группы исследования — $26,4 \pm 0,56$ г. В качестве

химического агента, обладающего прямой или опосредованной генотоксичностью, для индукции онкогенеза использовали диметилбензантрацен (ДМБА) (100 мг, 1,3-Dimethylbutylamine, 98%, Sigma-Aldrich #108-09-8).

Выбор дозы

Поскольку ДМБА не растворяется в воде, но хорошо растворяется в органических растворителях, то при приготовлении рабочего раствора 100 мг вещества растворяли в 10 мл толуола до полного растворения, тем самым получая матричный раствор с содержанием 1 мг вещества в 0,1 мл (100 мкл) растворителя. На курсовое введение брали 0,07 мг (70 мкг) вещества. В пересчете на раствор: 70 мкл раствора вещества в толуоле доводили до 30 мл растительного масла. При таком разведении дозировка вещества составляла 23 мкг/кг, при условии что на 25 г живой массы будет введено 0,25 мл раствора. Полученный раствор вводили внутривенно еженедельно в течение 3 месяцев. Стоит отметить, что согласно опубликованным данным, толуол может оказывать токсическое воздействие на поведенческие характеристики лабораторных животных и некоторые молекулярные параметры в организме [14]. Тем не менее, при минимальных дозах толуола цитохром P4502A13 способен эффективно метаболизировать данное вещество в организме [15] без негативного воздействия.

Эвтаназия

Процедуру гуманной эвтаназии животных осуществляли при помощи CO₂-камеры при постепенном увеличении концентрации газа. Вскрытие животных для идентификации опухоли осуществляли согласно методике вскрытия и извлечения органов лабораторных животных [16]. После изъятия ткань помещали в раствор RNAlater (Thermo Fisher Scientific, США). После 24-часовой инкубации при +4 °C образцы опухоли сохраняли при температуре -80 °C для дальнейшего выделения ДНК и РНК.

Морфологическое исследование

Для изучения характера морфологических изменений и подтверждения наличия опухолевой ткани в образцах исследовали фрагменты ткани, удаленные из предполагаемого участка опухоли, а также метастазы. Фрагменты ткани 5 мм³ помещали в 10% рН-нейтральный формалин (6,5–7,5). Продолжительность фиксации составляла 18–24 ч. Далее материал проводили по стандартной методике, с заливкой в парафин. С парафиновых блоков готовились серийные срезы толщиной 4–5 мкм [17]. Микропрепараты окрашивали растворами гематоксилина и эозина, приготовленными по общепринятым протоколам. Морфологическое исследование было проведено с помощью светового микроскопа «Axio Scope. A1» (Karl Zeiss, Германия). Микроскопическую оценку проводили по общепринятым критериям [18].

Выделение РНК и ДНК

РНК и ДНК выделяли из опухолевой ткани с помощью набора RNeasy Plus mini Kit и QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Германия), соответственно, согласно инструкции производителя.

Количественная Real-time qPCR

Уровень экспрессии генов гомологичной рекомбинации: *Brc1*, *Brc2*, *Atm*, *Bard1*, *Brip1*, *Cdk12*, *Chek1*, *Chek2*, *Fancl*, *Palb2*, *Ppp2r2a*, *Rad51b*, *Rad51c*, *Rad51d*, *Rad54l*, *Parp1* оценивали при помощи обратнo-транскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Qiagen, Германия), как описано ранее [19]. В качестве гена-рефери использовали два гена: *Gapdh* (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) и *Actb* (бета-актин), уровень экспрессии генов нормализовали по отношению к экспрессии данных генов в норме и измеряли в условных единицах. Относительная экспрессия генов была оценена с помощью метода Pfaffl [5]. В качестве калибратора использовали РНК, выделенную из нормальной ткани.

Цифровая ПЦР

В качестве метода анализа копийности генов *Brc1*, *Brc2*, *Cdk12*, *Chek1*, *Parp1* и *Rad51c* использовали цифровую ПЦР — систему QIAcuity Digital PCR System (Qiagen, Германия). Анализ вариации числа копий включал определение количества мишеней и референсных локусов дуплекс-методом. В качестве гена-рефери был выбран ген *Ap3b1* (adaptor related protein complex 3 subunit beta 1), рекомендованный производителем.

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования была оценена динамика изменения веса исследуемых групп животных с 30.12.2023 по 16.11.2025 (рис. 1). Животные в контрольной группе не имели снижения массы в течение этого периода наблюдения. Введение ДМБА уже через шесть недель вызвало статистически значимое изменение массы животных (рис. 1). В частности, средняя масса животных в контрольной группе в данный срок составила $30,5 \pm 0,84$ по сравнению с группой ДМБА ($28,3 \pm 0,54$; $p = 0,05$). Через три недели различия становятся сильнее ($p = 0,02$), соответственно для группы с ДМБА ($28,7 \pm 0,69$) и массе контрольной группы ($31,4 \pm 1,07$). В дальнейшем наблюдается тенденция увеличения массы тела животных как в контрольной, так и в опытной группе. Но статистически значимых различий не установлено на протяжении всего эксперимента.

При пальпировании (как и при визуальном осмотре) опухолевые образования были идентифицированы у четырех животных: на 46, 55, 56 и 61 неделях эксперимента (рис. 1).

После эвтаназии проводили вскрытие животных и анализ наличия опухолевого узла и метастазов в отдаленные органы (при наличии). Из 10 исследуемых животных опухоли образовались у четырех. В контрольной группе опухоли обнаружены не были. В результате анализа образца, полученного от лабораторного животного № 7, локализованного подкожно на шейном отделе, в пределах препаратов обнаружена морфологическая картина плеоморфно-клеточной опухоли

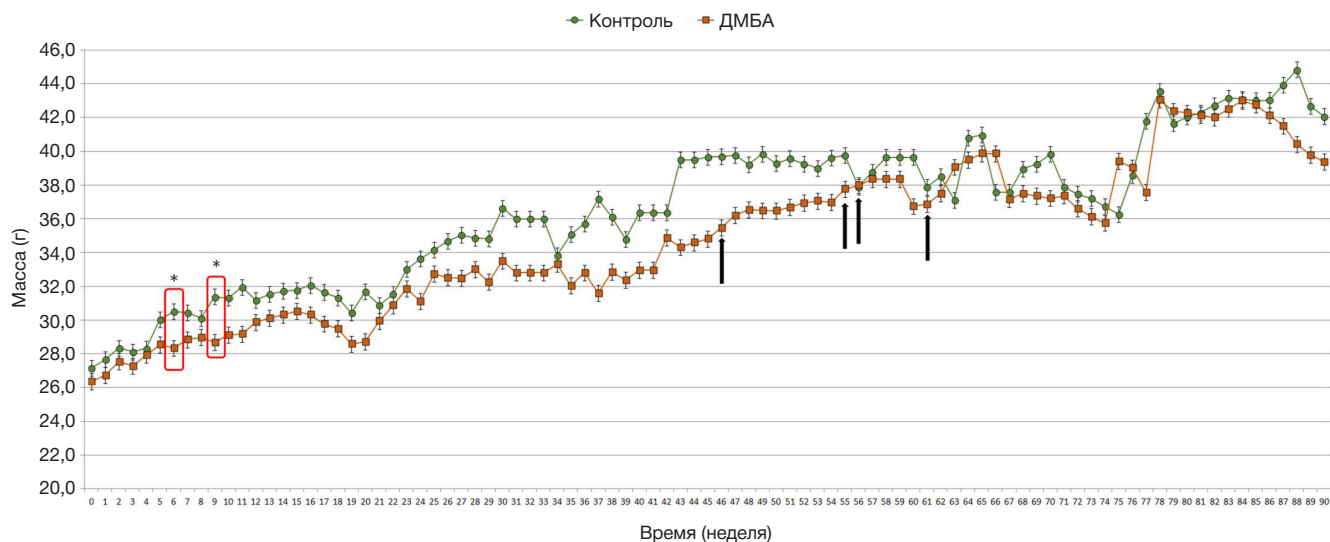


Рис. 1. Динамическое изменение массы исследуемых групп животных в период наблюдения. ДМБА — группа животных, которым вводили диметилбензантрацен; * и * — статистически значимые различия; стрелками обозначено время появления опухолей в исследуемой группе животных

с инвазивной структурой, формирующей солидные поля, разноразмерными гнездами и тяжами, а также трабекулярные и железистые структуры, сложенные умеренно полиморфными клетками среднего размера с умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой и округлыми, гиперхромными ядрами. В центральных отделах железистых структур обнаруживаются множественные мелкие очаги некроза опухоли. Строма выражена умеренно. Представлена разноразмерными тяжами зрелой волокнистой соединительной ткани с гиалинозом и неравномерной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией. По краю фрагмента обнаружен крайне мелкий фрагмент кожи с подкожной жировой клетчаткой (рис. 2А). Еще у двух лабораторных мышей (образцы № 8 и № 9) были обнаружены опухоли схожей морфологической структуры, но локализованные в районе желудка на брюшине.

Фрагменты субтотальной ткани были представлены некрозом с признаками активного воспаления. В части полей зрения по периферии фрагмента ткани обнаружены структуры инвазивной опухоли, описанной выше (образец № 7). На всем протяжении фрагмента определяются признаки неравномерной, умеренной воспалительной инфильтрации с наличием нейтрофилов и гнойных телец. В толще полей некроза — небольшие единичные кальцинаты (рис. 2Б и В).

Еще у одного лабораторного животного (№ 6) опухоль была локализована в ткани легкого (рис. 2Г). Морфологическое исследование показало, что в пределах препарата — фрагменты ткани легкого, субтотально замещенные опухолью полиморфного строения. На большем протяжении опухоль представлена сливающимися солидными полями умеренно полиморфных клеток

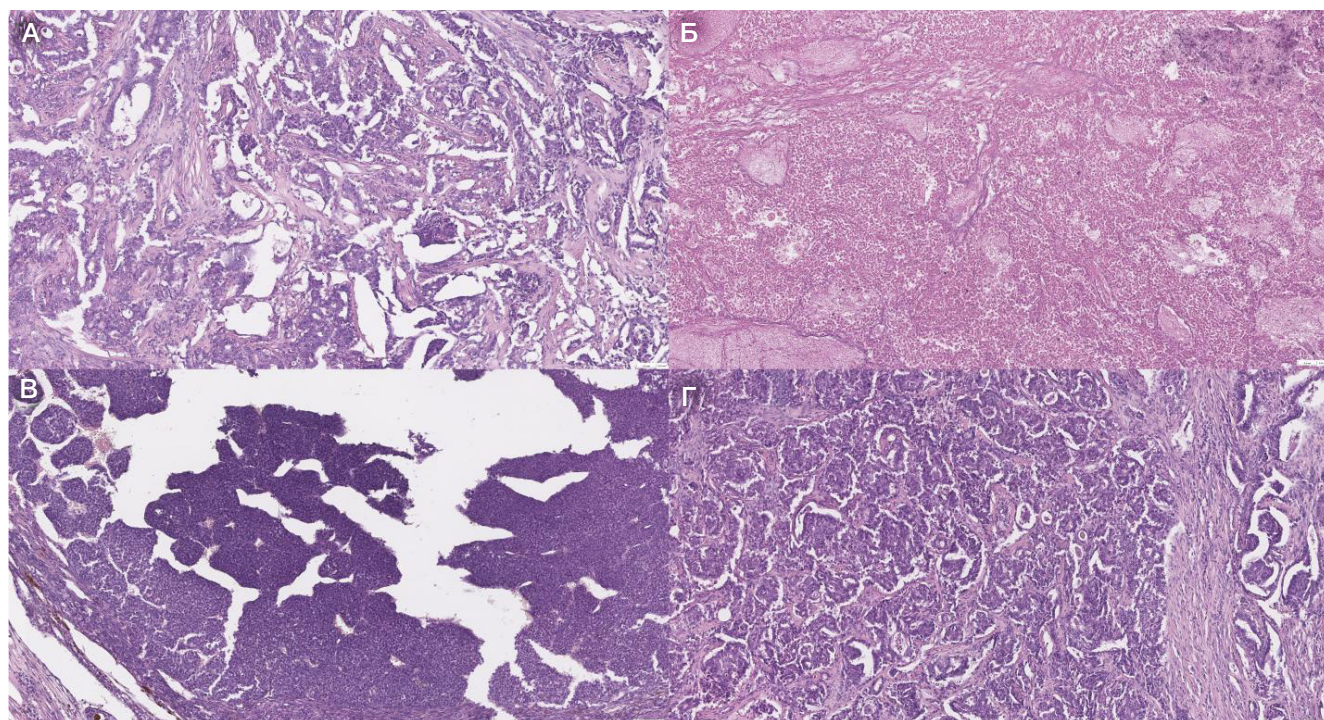


Рис. 2. Микрофотография среза опухолевых образцов, полученных от лабораторных животных № 7 (А), № 8 (Б), № 9 (В) и № 6 (Г), при увеличении 10×. Срезы окрашены гематоксилином и эозином

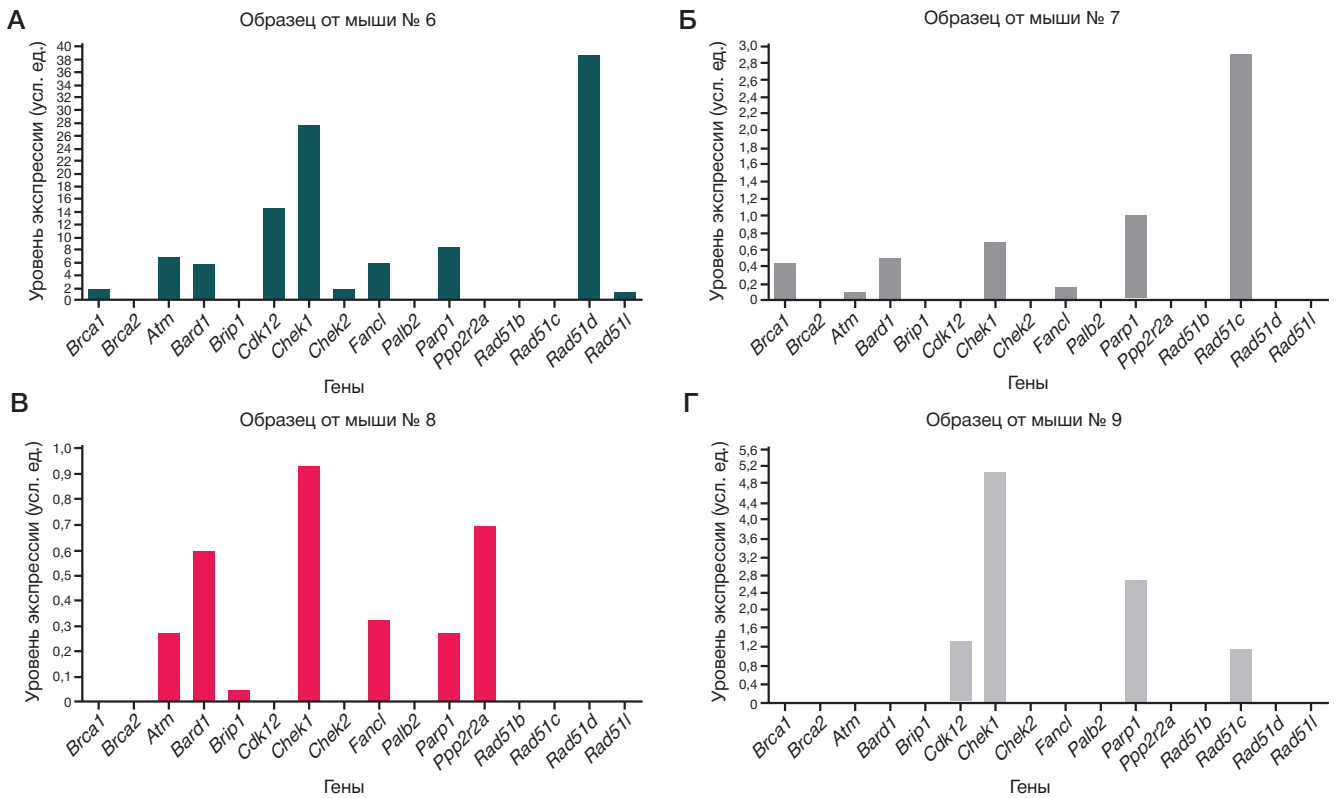


Рис. 3. Уровень экспрессии генов гомологичной рекомбинации в группе мышей с введением канцерогена ДМБА

среднего размера с умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой и округлыми, гиперхромными ядрами. В части полей зрения опухоль сформирована ацинарными структурами, сложенными относительно мономорфными клетками среднего и малого размера. В части фокусов опухоль формирует псевдосудистые щели, встречаются немногочисленные небольшие очаги некроза. Строма опухоли выражена умеренно, представлена тяжами зрелой волокнистой соединительной ткани со слабой лимфоидной инфильтрацией.

Следующим этапом исследования было изучение экспрессии генов гомологичной рекомбинации в полученных образцах опухолевой ткани (рис. 3).

В частности, в образце опухолевой ткани, полученной от лабораторного животного № 6, были выявлены высокие уровни экспрессии генов *Brca1* (2,06 усл. ед.); *Atm* (6,81 усл. ед.), *Bard1* (5,62 усл. ед.), *Cdk12* (14,36 усл. ед.), *Chek1* (27,68 усл. ед.), *Fancl* (5,82 усл. ед.), *Rad51d* (38,57 усл. ед.) (рис. 3А), что может свидетельствовать о сохранности системы гомологичной рекомбинации в данной опухоли и ее потенциальной активности по восстановлению повреждений ДНК. Стоит также отметить, что при проведении анализа наличия хромосомных aberrаций с использованием цифровой ПЦР в гене *Brca1* в данном образце установлено наличие амплификации гена (табл. 1). Для остальных образцов опухолевой ткани установлен выраженно низкий уровень экспрессии исследуемых генов. В частности, у лабораторной мыши № 7 нормальное значение экспрессии характерно только для гена *Parp1* (1,001 усл. ед.), гиперэкспрессия наблюдается только в гене *Rad51c* (2,9 усл. ед.). Все остальные гены, в том числе и *Brca1/2*, имеют нулевой или очень низкий уровень экспрессии (рис. 3Б). Подобные результаты характерны и для остальных двух образцов. В образце опухоли мыши № 8 нулевое значение экспрессии характерно для 8 из 16 исследуемых генов (*Brca1*, *Brca2*, *Cdk12*, *Chek2*, *Palb2*,

Rad51b, *Rad51c*, *Rad51d*). В опухоли от мыши № 9 нулевое значение установлено для 12/16 генов (*Brca1*, *Brca2*, *Atm*, *Bard1*, *Brip1*, *Chek2*, *Fancl*, *Palb2*, *Ppp2r2a*, *Rad51b*, *Rad51d*, *Rad51l1*) (рис. 3В и Г). Для всех данных образцов показано наличие делеции в гене *Brca1*. Кроме этого, в таблице представлены данные анализа хромосомных перестроек некоторых исследуемых генов в опухолевых образцах. Результаты анализа демонстрируют высокую гетерогенность геномных перестроек. В частности, в образце № 6, кроме *Brca1*, амплификация наблюдается в генах *Cdk12*, *Chek1*, *Parp1* и только две делеции в генах *Brca2* и *Rad51c*. Для остальных образцов зафиксировано доминирование делеций в исследуемых генах или нормальное состояние копийности. В целом, это может указывать на то, что одним из первичных событий в процессе онкогенеза является появление крупных хромосомных перестроек и снижение активности генов репарации ДНК. При этом наличие амплификации и/или нормальной копийности генов соотносится с высоким уровнем экспрессии этого гена, что согласуется с литературными данными [20].

Таким образом, с учетом данных эксперимента было выявлено, что нарушения в механизмах гомологичной рекомбинации ведут к накоплению геномных нарушений и снижению репаративной активности, что повышает риск развития опухоли, но при этом при существующей опухоли делает ее более чувствительной к ДНК-повреждающим агентам. Это было показано на клиническом материале, где наличие делеции и низкого уровня экспрессии гена *BRCA1* влияло на эффективность химиотерапии больных раком молочной железы платино-содержащими препаратами [21], а также на безметастатическую выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого [22]. Исследования на модельных животных показывают, что такие изменения (в генах ГР) могут способствовать не только увеличению числа опухолевых случаев, но и

Таблица. Наличие aberrаций числа копий ДНК генов гомологичной рекомбинации в опухолевых образцах

| Гены/образцы | Образец опухоли от животного № 6 | Образец опухоли от животного № 7 | Образец опухоли от животного № 8 | Образец опухоли от животного № 9 |
|---------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <i>Brca1</i> | Gain | Loss | Loss | Loss |
| <i>Brca2</i> | Loss | Loss | Loss | Loss |
| <i>Cdk12</i> | Gain | Loss | Loss | Loss |
| <i>Chek1</i> | Gain | n | n | n |
| <i>Parp1</i> | Gain | n | n | Gain |
| <i>Rad51c</i> | Loss | Gain | Loss | n |

Примечание: в таблице представлены данные о наличии крупных хромосомных перестроек некоторых генов гомологичной рекомбинации, где gain — амплификация; n — нормальная копия гена; loss — делеция

появлению разнообразных опухолевых клонов, несущих различные молекулярно-генетические характеристики.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гомологичная рекомбинация, ответственная за восстановление двухцепочечных разрывов ДНК, играет важную роль в поддержании геномной стабильности и предотвращении канцерогенеза [8]. Однако при воздействии канцерогенов, таких как ДМБА, система ГР может испытывать дефицит активности, что приводит к накоплению мутаций и, как следствие, к образованию опухолей [23]. В нашей работе показана гиперэкспрессия генов *Cdk12*, *Brca1*, *Atm*, *Bard1*, *Fanci*, *Chek1* и *Parp1*. При этом, согласно литературным данным, нарушение функциональной активности *Cdk12* приводит к дефектам в репарации ДНК, что вызывает геномную нестабильность и снижение экспрессии некоторых генов гомологичной рекомбинации, таких как *Brca1*, *Fanci* и *Fancd2* [21, 22]. Кроме этого, для одного образца установлена гиперэкспрессия исследуемых генов, что не совсем согласуется с представленной гипотезой. К сожалению, так как экспрессия на уровне мРНК не всегда напрямую коррелирует с количеством и активностью соответствующих белков, фактическая функциональная активность системы ГР в опухолевых клетках может отличаться от полученных данных. Это явление можно объяснить влиянием посттранскрипционных механизмов регуляции, таких как деградация мРНК, альтернативный сплайсинг, влияние микроРНК, посттрансляционные модификации белком и т. д., которые могут существенно модифицировать конечную активность генов в опухолевых клетках [24], что подчеркивает необходимость дальнейших исследований, включающих изучение активности системы ГР на уровне посттранскрипционных факторов.

Особое внимание было уделено гену *Brca1*, экспрессия которого была значительно снижена в опухолевых тканях. Описаны случаи, когда у мутантных мышей с дефектами *Brca1* (*Brca1^{tr/tr}*) развивались различные типы опухолей, включая рак молочной железы и лимфомы, без дополнительных генетических изменений, таких как инактивация гена *Trp53*. Наши данные подтверждают эти результаты и указывают на важность нарушений функции *Brca1* в механизме канцерогенеза [10]. Кроме того, при оценке количества копий гена *Brca1* с использованием цифровой ПЦР у трех животных обнаружена делеция гена *Brca1* и у одного — амплификация при уровне экспрессии гена 2,06. Тогда как при наличии делеции в гене *Brca1* наблюдается низкая экспрессия этого гена в опухолевых тканях. Была также выявлена гиперэкспрессия генов *Rad51d* и *Rad51c* в трех образцах опухолей (рис. 3). Можно предположить, что их повышенная экспрессия в опухолях может представлять собой компенсаторный

механизм в контексте дисфункции *Brca1/2* [25]. Ряд исследований подтверждает эту гипотезу [10, 11]. Что касается *Bard1*, то было продемонстрировано, что инактивация *Bard1* индуцирует базальноподобные карциномы молочной железы с частотой, латентностью и гистопатологическими характеристиками, не отличимыми от тех, которые наблюдаются у мышей с мутацией *Brca1* или двойной мутацией *Bard1/Brca1* [13]. Эти результаты указывают на то, что *Bard1* функционирует как ключевой ген-супрессор опухолей, наряду с *Brca1*, и что подавление опухолей, опосредованное *Brca1*, в значительной степени зависит от гетеродимера *Bard1/Brca1*. Однако остается вопрос, почему наблюдается высокая экспрессия *Bard1*, несмотря на снижение экспрессии *Brca1*. В нашем предыдущем исследовании *in vitro* было обнаружено, что при непрерывном воздействии цитостатических агентов клеточные линии с дисфункцией *BRCA1* приобретали генетические изменения, характеризующиеся амплификацией генов ГР (включая *BARD1*) и повышенным уровнем экспрессии [14].

Среди исследованных генов стоит также обратить внимание на паралога гена *Rad51*, которые участвуют в привлечении *Rad51* к местам повреждения ДНК [26] и способствуют формированию и стабилизации нуклеопротеинового филамента *Rad51*. Однако точная роль каждого паралога еще не полностью определена. Тем не менее ни одна мутация *RAD51* не связана с предрасположенностью к раку, что составляет «парадокс *RAD51*» [25]. Одно из потенциальных объяснений «парадокса *RAD51*» заключается в том, что мутации, затрагивающие гены-медиаторы/вспомогательные гены (такие как *BRCA1* или *BRCA2*) при раке, приводят к отсутствию *RAD51* на поврежденной ДНК, оставляя доступ к альтернативным исключительно мутагенным процессам репарации [25]. Так на мышиной модели показано, что снижение активности *Rad51 in vivo* не только не способствует развитию опухолей, но и защищает от них. Эти данные свидетельствуют о том, что контролируемая *Rad51* репарация не является супрессором опухолей, а скорее способствует их прогрессированию [10, 11].

Выводы

Таким образом, при онкогенезе происходит формирование дефицита гомологичной рекомбинации и связанные с ним нарушения в генах репарации усиливаются на ранних этапах трансформации и прогрессии опухоли. Были обнаружены значительные изменения в копиях и профилях экспрессии генов, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков, апоптозе и пролиферации клеток. Полученные данные подчеркивают важность всестороннего анализа aberrантных состояний генов гомологичной рекомбинации для понимания механизмов канцерогенеза

и указывают на потенциальные пути разработки новых диагностических и терапевтических стратегий в онкологии. Понимание того, какие нарушения в исследуемых генах имеются, их однородности или гетерогенности, в перспективе может способствовать разработке

алгоритмов определения химиочувствительности опухоли к ДНК-повреждающим агентам. Такой подход позволит получить более полное представление о роли генетической нестабильности в онкогенезе и открывает новые возможности для методов лечения.

Литература

- Smith MT, Guyton KZ, Kleinstreuer N, Borrel A, Cardenas A, Chiu WA, et al. The key characteristics of carcinogens: relationship to the hallmarks of cancer, relevant biomarkers, and assays to measure them. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020; 29 (10): 1887–903.
- Barnes JL, Zubair M, John K, Poirier MC, and Martin FL. Carcinogens and DNA damage. *Biochemical Society Transactions*. 2018; 46 (5): p. 1213–24.
- Turner N, Reis-Filho J, Russell A, Springall R, Ryder K, Steele D, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. 2007; 26 (14): p. 2126–32.
- Morales-Herrero M and Ortega-Medina I. Experimental carcinogenesis with 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) and its inhibition with isothi-cyanates. *J oral res (Impresa)*. 2022: p. 1–13.
- Allam AM, Abubakr HO, Yassin AM, Abdel-Razek AS, Khattab MS Gouda EM, et al. Potential chemopreventive effects of Broccoli extract supplementation against 7, 12 dimethyl Benz (a) anthracene (DMBA)-induced toxicity in female rats. *Scientific reports*. 2023; 13 (1): p. 1–19.
- Davidson CJ, Svenson D, Hannigan JH, Perrine SA, and Bowen SE. A novel preclinical model of environment-like combined benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes (BTEX) exposure: Behavioral and neurochemical findings. *Neurotoxicology and teratology*. 2022; 91: 1–11.
- Sahay D, Lloyd SE, Rivera JA, Jezioro J, McDonald JD, Pitiranggon M, et al. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbons, altered ER α pathway-related methylation and expression, and mammary epithelial cell proliferation in offspring and grandoffspring adult mice. *Environmental research*. 2021; 196: 1–15.
- Xu X, Qiao W, Linke SP, Cao L, Li W-M, Furth PA, et al. Genetic interactions between tumor suppressors Brca1 and p53 in apoptosis, cell cycle and tumorigenesis. *Nature genetics*. 2001; 28 (3): 266–71.
- Yossepowitch O, Olvera N, Satagopan JM, Huang H, Jhanwar S, Rapaport B, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in lymphoma patients. *Leukemia & lymphoma*. 2003; 44 (1): 127–31.
- Matos-Rodrigues G, Barroca V, Muhammad AA, Dardillac E, Allouch A, Koundrioukoff S, et al. In vivo reduction of RAD51-mediated homologous recombination triggers aging but impairs oncogenesis. *The EMBO journal*. 2023; 42 (20): 1–21.
- Kuznetsov SG, Haines DC, Martin BK, and Sharan SK. Loss of Rad51c leads to embryonic lethality and modulation of Trp53-dependent tumorigenesis in mice. *Cancer research*. 2009; 69 (3): 863–72.
- Yamamoto H and Hirasawa A. Homologous recombination deficiencies and hereditary tumors. *International journal of molecular sciences*. 2021; 23 (1): 1–18.
- Coates PJ, Lorimore SA, and Wright EG. Cell and tissue responses to genotoxic stress. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2005; 205 (2): 221–35.
- Cruz SL, Rivera-García MT, and Woodward JJ. Review of toluene action: clinical evidence, animal studies and molecular targets. *Journal of drug and alcohol research*. 2014; 3: 1–15.
- Fukami T, Katoh M, Yamazaki H, Yokoi T, and Nakajima M. Human cytochrome P450 2A13 efficiently metabolizes chemicals in air pollutants: naphthalene, styrene, and toluene. *Chemical research in toxicology*. 2008; 21 (3): 720–5.
- Rathnamali K. Dissection of laboratory animal and sample collection for histology. *International Journal of Scientific and Applied Research (IJSAR)*, eISSN: 2583–0279. 2022; 2 (3): 1–12.
- Sadeghipour A and Babaheidarian P. Making formalin-fixed, paraffin embedded blocks. *Biobanking: Methods and Protocols*. 2018: 253–68.
- Greenberg AK, Yee H, and Rom WN. Preneoplastic lesions of the lung. *Respiratory research*. 2002; 3: 1–10.
- Tsyganov MM, Bulatova DZ, Fedorenko AA, Loos DM, Nikiforov PE, Tsydenova IA, et al. Assessment of Homologous Recombination System Gene Expression in Chemologically Induced Carcinogenesis In Vivo Models. *Current Issues in Molecular Biology*. 2026; 48 (3): 1–17.
- Myhre S, Lingjærde O-C, Hennessy BT, Aure MR, Carey MS, Alsner J, et al. Influence of DNA copy number and mRNA levels on the expression of breast cancer related proteins. *Molecular oncology*. 2013; 7 (3): 704–18.
- Tsyganov MM, Ibragimova MK, Garbukov EY, Bragina OD, Karchevskaya AA, Usynin EA, et al. Determination of BRCAness Phenotype in Breast Tumors for the Appointment of Neoadjuvant Chemotherapy Based on Platinum and Taxanes. *International journal of molecular sciences*. 2022; 24 (1): 1–13.
- Цыганов М., Ибрагимова М., Цыденова И., Кравцова Е., Баянбаева А., Шарипханова Ж., и др. Влияние наличия аберраций числа копий ДНК и изменений в уровне экспрессии генов гомологичной рекомбинации на выживаемость больных первично-операбельным немелкоклеточным раком легкого. *Acta Biomedica Scientifica*. 2026; 10 (6): 112–22.
- Hollander MC, Kovalsky O, Salvador JM, Kim KE, Patterson AD, Haines DC, et al. Dimethylbenzanthracene carcinogenesis in Gadd45a-null mice is associated with decreased DNA repair and increased mutation frequency. *Cancer research*. 2001; 61 (6): 2487–91.
- Verta J-P and Jacobs A. The evolutionary significance of post-transcriptional gene regulation. *Heredity*. 2024; 132 (3): 117–9.
- Lopez BS. RAD51-mediated homologous recombination is a pro-tumour driver pathway. *Oncogene*. 2025; 44 (42): 4006–16.
- Garcin EB, Gon S, Sullivan MR, Brunette GJ, Cian AD, Concordet J-P, et al. Differential requirements for the RAD51 paralogs in genome repair and maintenance in human cells. *PLoS Genetics*. 2019; 15 (10): 1–29.

References

- Smith MT, Guyton KZ, Kleinstreuer N, Borrel A, Cardenas A, Chiu WA, et al. The key characteristics of carcinogens: relationship to the hallmarks of cancer, relevant biomarkers, and assays to measure them. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2020; 29 (10): 1887–903.
- Barnes JL, Zubair M, John K, Poirier MC, and Martin FL. Carcinogens and DNA damage. *Biochemical Society Transactions*. 2018; 46 (5): p. 1213–24.
- Turner N, Reis-Filho J, Russell A, Springall R, Ryder K, Steele D, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *Oncogene*. 2007; 26 (14): p. 2126–32.
- Morales-Herrero M and Ortega-Medina I. Experimental carcinogenesis with 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) and its inhibition with isothi-cyanates. *J oral res (Impresa)*. 2022: p. 1–13.
- Allam AM, Abubakr HO, Yassin AM, Abdel-Razek AS, Khattab MS Gouda EM, et al. Potential chemopreventive effects of Broccoli

- extract supplementation against 7, 12 dimethyl Benz (a) anthracene (DMBA)-induced toxicity in female rats. *Scientific reports*. 2023; 13 (1): p. 1–19.
6. Davidson CJ, Svenson D, Hannigan JH, Perrine SA, and Bowen SE. A novel preclinical model of environment-like combined benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes (BTEX) exposure: Behavioral and neurochemical findings. *Neurotoxicology and teratology*. 2022; 91: 1–11.
 7. Sahay D, Lloyd SE, Rivera JA, Jezioro J, McDonald JD, Pitiranggon M, et al. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbons, altered ER α pathway-related methylation and expression, and mammary epithelial cell proliferation in offspring and grandoffspring adult mice. *Environmental research*. 2021; 196: 1–15.
 8. Xu X, Qiao W, Linke SP, Cao L, Li W-M, Furth PA, et al. Genetic interactions between tumor suppressors Brca1 and p53 in apoptosis, cell cycle and tumorigenesis. *Nature genetics*. 2001; 28 (3): 266–71.
 9. Yossepowitch O, Olvera N, Satagopan JM, Huang H, Jhanwar S, Rapaport B, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in lymphoma patients. *Leukemia & lymphoma*. 2003; 44 (1): 127–31.
 10. Matos-Rodrigues G, Barroca V, Muhammad AA, Dardillac E, Allouch A, Koundrioukoff S, et al. In vivo reduction of RAD51-mediated homologous recombination triggers aging but impairs oncogenesis. *The EMBO journal*. 2023; 42 (20): 1–21.
 11. Kuznetsov SG, Haines DC, Martin BK, and Sharan SK. Loss of Rad51c leads to embryonic lethality and modulation of Trp53-dependent tumorigenesis in mice. *Cancer research*. 2009; 69 (3): 863–72.
 12. Yamamoto H and Hirasawa A. Homologous recombination deficiencies and hereditary tumors. *International journal of molecular sciences*. 2021; 23 (1): 1–18.
 13. Coates PJ, Lorimore SA, and Wright EG. Cell and tissue responses to genotoxic stress. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2005; 205 (2): 221–35.
 14. Cruz SL, Rivera-García MT, and Woodward JJ. Review of toluene action: clinical evidence, animal studies and molecular targets. *Journal of drug and alcohol research*. 2014; 3: 1–15.
 15. Fukami T, Katoh M, Yamazaki H, Yokoi T, and Nakajima M. Human cytochrome P450 2A13 efficiently metabolizes chemicals in air pollutants: naphthalene, styrene, and toluene. *Chemical research in toxicology*. 2008; 21 (3): 720–5.
 16. Rathnamali K. Dissection of laboratory animal and sample collection for histology. *International Journal of Scientific and Applied Research (IJSAR)*, eISSN: 2583–0279. 2022; 2 (3): 1–12.
 17. Sadeghipour A and Babaheidarian P. Making formalin-fixed, paraffin embedded blocks. *Biobanking: Methods and Protocols*. 2018: 253–68.
 18. Greenberg AK, Yee H, and Rom WN. Preneoplastic lesions of the lung. *Respiratory research*. 2002; 3: 1–10.
 19. Tsyganov MM, Bulatova DZ, Fedorenko AA, Loos DM, Nikiforov PE, Tsydenova IA, et al. Assessment of Homologous Recombination System Gene Expression in Chemologically Induced Carcinogenesis In Vivo Models. *Current Issues in Molecular Biology*. 2026; 48 (3): 1–17.
 20. Myhre S, Lingjærde O-C, Hennessy BT, Aure MR, Carey MS, Alsner J, et al. Influence of DNA copy number and mRNA levels on the expression of breast cancer related proteins. *Molecular oncology*. 2013; 7 (3): 704–18.
 21. Tsyganov MM, Ibragimova MK, Garbukov EY, Bragina OD, Karchevskaya AA, Usynin EA, et al. Determination of BRCAness Phenotype in Breast Tumors for the Appointment of Neoadjuvant Chemotherapy Based on Platinum and Taxanes. *International journal of molecular sciences*. 2022; 24 (1): 1–13.
 22. Tsyganov MM, Ibragimova MK, Tsydenova IA, Kravtsova EA, Bayanbaeva AA, Sharipkhanova Zh, Rodionov EO, Bragina OD, Mokh AA, Miller SV. Influence of DNA copy number aberrations and changes in the expression level of homologous recombination genes on the survival of primary operable non-small cell lung cancer patients. *Acta Biomedica Scientifica*. 2026; 10 (6): 112–22.
 23. Hollander MC, Kovalsky O, Salvador JM, Kim KE, Patterson AD, Haines DC, et al. Dimethylbenzanthracene carcinogenesis in Gadd45a-null mice is associated with decreased DNA repair and increased mutation frequency. *Cancer research*. 2001; 61 (6): 2487–91.
 24. Verta J-P and Jacobs A. The evolutionary significance of post-transcriptional gene regulation. *Heredity*. 2024; 132 (3): 117–9.
 25. Lopez BS. RAD51-mediated homologous recombination is a protumour driver pathway. *Oncogene*. 2025; 44 (42): 4006–16.
 26. Garcin EB, Gon S, Sullivan MR, Brunette GJ, Cian AD, Concordet J-P, et al. Differential requirements for the RAD51 paralogs in genome repair and maintenance in human cells. *PLoS Genetics*. 2019; 15 (10): 1–29.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРАКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕ РЕВИЗИОННОЙ АРТРОПЛАСТИКИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Б. Ш. Минасов¹, Р. Р. Якупов¹, В. Н. Акбашев¹✉, А. Р. Билялов¹, И. О. Евграфов¹, К. К. Каримов², И. Б. Минасов¹, А. А. Ахмельдинова¹, М. Р. Салимьянова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Республика Башкортостан, Уфа, Россия

² Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

Хроническая перипротезная инфекция после эндопротезирования коленного сустава требует двухэтапного лечения, однако межэтапная реабилитация пациентов с артикулирующим спейсером разработана недостаточно. Целью работы было определить, повышает ли включение интерактивной тренировки ходьбы с биологической обратной связью на комплексе Walker View эффективность стандартной восстановительной программы после первого этапа двухэтапной ревизионной операции. В проспективное рандомизированное контролируемое исследование включили 87 пациентов после удаления эндопротеза и установки артикулирующего спейсера. Основная группа ($n = 43$) проходила стандартную реабилитацию в сочетании с тренировкой на Walker View, контрольная ($n = 44$) — только стандартную программу; курс составил 21 день. Оценивали объем движений в коленном суставе, амплитуду ЭМГ четырехглавой мышцы, длину шага, скорость ходьбы, постральную устойчивость, показатели SF-36, WOMAC и KSS. К окончанию курса в основной группе достигнуты лучшие результаты: сгибание $78 \pm 6^\circ$ против $71 \pm 7^\circ$ ($p = 0,01$), амплитуда ЭМГ 179 ± 16 против 165 ± 16 мкВ ($p = 0,01$), длина шага $54,2 \pm 5,0$ против $49,5 \pm 5,0$ см ($p = 0,01$), скорость ходьбы $0,70 \pm 0,05$ против $0,65 \pm 0,05$ м/с ($p = 0,02$), общая стабильность $80 \pm 8\%$ против $72 \pm 7\%$ ($p = 0,01$), физический компонент SF-36 — 51 ± 8 против 47 ± 7 баллов ($p = 0,01$). Различия по WOMAC и KSS были статистически незначимы ($p = 0,06$ и $p = 0,07$). Включение Walker View в межэтапную реабилитацию обеспечивает более выраженное восстановление подвижности, нейромышечной функции, ходьбы и равновесия.

Ключевые слова: ревизионная артропластика, коленный сустав, перипротезная инфекция, реабилитация, биологическая обратная связь, Walker View, двухэтапное ревизионное эндопротезирование, артикулирующий спейсер

Вклад авторов: Б. Ш. Минасов — концепция и дизайн исследования, научное руководство, редактирование; Р. Р. Якупов — дизайн исследования, анализ данных, подготовка текста; В. Н. Акбашев — концепция исследования, интерпретация результатов, редактирование; А. Р. Билялов — сбор клинического материала, обследование пациентов, подготовка материалов для анализа; И. О. Евграфов — реабилитационные мероприятия, сбор и систематизация клинических данных; К. К. Каримов — методическое обеспечение исследования, техническое сопровождение, анализ полученных данных; И. Б. Минасов — интерпретация результатов, подготовка и редактирование текста; А. А. Ахмельдинова — статистическая обработка данных, оформление результатов исследования; М. Р. Салимьянова — анализ литературы, подготовка и оформление рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 03 февраля 2025 г.). Все процедуры проведены в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

✉ **Для корреспонденции:** Владислав Николаевич Акбашев
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия; vlad-akb@mail.ru

Статья получена: 21.03.2026 **Статья принята к печати:** 10.04.2026 **Опубликована онлайн:** 27.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.018

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

USING INTERACTIVE TECHNOLOGIES FOR REHABILITATION FOLLOWING REVISION KNEE ARTHROPLASTY

Minasov BSh¹, Yakupov RR¹, Akbashev VN¹✉, Bilyalov AR¹, Evgrafov IO¹, Karimov KK², Minasov IB¹, Akhmeldinova AA¹, Salimyanova MR¹

¹ Bashkir State Medical University, Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

² Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

A chronic periprosthetic infection after knee replacement typically requires two-stage treatment. However, the inter-stage rehabilitation protocol for patients with an articulating spacer has not been adequately developed. This study aimed to determine whether adding interactive biofeedback walking training on the Walker View treadmill enhances the effectiveness of a standard recovery program following the first stage of two-stage revision treatment. The prospective randomized controlled trial included 87 patients who had undergone removal of their endoprostheses and placement of articulating spacers. The treatment group ($n = 43$) had the standard 21-day rehabilitation program combined with Walker View sessions, while the control group ($n = 44$) only followed the program. We assessed knee joint movement volume, quadriceps EMG amplitude, stride length, walking speed, postural stability, and SF-36, WOMAC, and KSS scores. By the end of the rehabilitation course, the results registered in the treatment group were better than in the control group: flexion — $78 \pm 6^\circ$ versus $71 \pm 7^\circ$ ($p = 0,01$); EMG amplitude — 179 ± 16 versus 165 ± 16 μ V ($p = 0,01$); step length — $54,2 \pm 5,0$ versus $49,5 \pm 5,0$ cm ($p = 0,01$); walking speed — $0,70 \pm 0,05$ versus $0,65 \pm 0,05$ m/s ($p = 0,02$); overall stability — $80 \pm 8\%$ versus $72 \pm 7\%$ ($p = 0,01$); physical component SF-36 — 51 ± 8 versus 47 ± 7 points ($p = 0,01$). The differences in WOMAC and KSS scores were insignificant ($p = 0,06$ and $p = 0,07$). The inclusion of Walker View sessions in the inter-stage rehabilitation program yields more pronounced improvements in mobility, neuromuscular function, walking, and balance restoration.

Keywords: revision arthroplasty, knee joint, periprosthetic infection, rehabilitation, biofeedback, Walker View, two-stage revision arthroplasty, articulating spacer

Author contribution: Minasov BS — study concept and design, research supervision, editing; Yakupov RR — study design, data analysis, text preparation; Akbashev VN — study concept, interpretation of results, editing; Bilyalov AR — collection of clinical material, examination of patients, preparation of materials for analysis; Yevgrafov IO — rehabilitation program, collection and systematization of clinical data; Karimov KK — methodological support of the study, technical support, analysis of the obtained data; Minasov IB — interpretation of the results, text preparation and editing; Akhmeldinova AA — statistical data processing, registration of the results of the study; Salimyanova MR — literature analysis, preparation and registration of the manuscript.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes #2 of February 03, 2025). All procedures were performed in accordance with the requirements of the 2013 World Medical Association Declaration of Helsinki. All patients signed a voluntary informed consent form for participation in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vladislav N. Akbashev
Lenina, 3, Ufa, 450008, Russia; vlad-akb@mail.ru

Received: 21.03.2026 **Accepted:** 10.04.2026 **Published online:** 27.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.018

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Рост распространенности деструктивно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата обусловил широкое внедрение эндопротезирования крупных суставов. По данным федерального статистического наблюдения, первичная заболеваемость остеоартрозом в Российской Федерации увеличилась с 546,9 до 650,0 случаев на 100 000 населения в период с 2015 по 2024 г. (рост на 18%) [1]. Эндопротезирование коленного сустава — наиболее эффективный метод хирургического лечения деструктивно-дистрофических поражений. Он признан золотым стандартом современной ортопедии и позволяет существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов. Однако диапазон функциональных свойств имплантационных систем имеет естественные ограничения, и со временем возникает проблема износа компонентов эндопротеза. По прогнозам, к 2030 г. в США будет ежегодно выполнено более 260 000 ревизионных операций на коленном суставе [2]. Многолетняя эксплуатация эндопротеза сопровождается изменением силовых векторов напряжения в костной и соединительной ткани, что приводит к формированию биомеханического конфликта между имплантатом и опорными структурами. В результате развиваются асептическая нестабильность, металлоз, остеолит, а при присоединении микробного фактора — перипротезная инфекция (ППИ).

ППИ представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений эндопротезирования коленного сустава. По данным крупных когортных исследований, частота ППИ составляет 1–2% после первичного эндопротезирования и возрастает до 4% после ревизионных операций [3]. ППИ является ведущей причиной ревизионного вмешательства, обгоняя по частоте асептическую нестабильность и износ полиэтилена [4]. Хроническая перипротезная инфекция коленного сустава сопровождается деструкцией мягких тканей и кости, снижением функции конечности и нередко требует выполнения двухэтапной ревизионной артропластики с установкой временного антибиотикосодержащего спейсера.

Наиболее признанным методом лечения хронической инфекции в таких случаях остается двухэтапная ревизионная артропластика. Первый этап операции направлен на санацию очага инфекции, стабилизацию мягкотканых и костных структур, а также — при использовании артикулирующего спейсера — на частичное сохранение функции конечности. Ключевым фактором эффективности двухэтапной методики выступает качество восстановительного периода между этапами, который обычно составляет от шести до 12 недель [5]. Существующие подходы к реабилитации в межэтапном периоде включают раннюю мобилизацию и лечебную физкультуру [6]. Применение артикулирующих спейсеров позволяет начинать активную реабилитацию уже в раннем послеоперационном периоде [7], однако оптимальные методы реабилитации в этих условиях остаются недостаточно изученными. Некоторые авторы рекомендуют щадящий режим для предотвращения дислокации спейсера, тогда как другие подчеркивают необходимость ранней активизации для профилактики мышечной атрофии [8].

В последние годы в реабилитацию опорно-двигательного аппарата активно внедряют технологии биологической обратной связи. Платформа Walker View (TespоBody, Италия) представляет собой беговую дорожку с интегрированной системой 3D-анализа движений и сенсорной поверхностью, позволяющей в реальном

времени оценивать временно-пространственные параметры походки, симметрию шага и кинематику суставов [9, 10]. Использование подобных технологий продемонстрировало эффективность при реабилитации после первичной артропластики коленного сустава [11], однако информация о применении данных систем в условиях временного спейсера при двухэтапной ревизионной артропластике отсутствует [12].

Таким образом, несмотря на имеющиеся данные об эффективности интерактивных технологий биологической обратной связи при реабилитации после первичной артропластики, их применение в условиях временного артикулирующего спейсера при двухэтапной ревизионной артропластике остается неизученным, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность комплексной реабилитационной программы с включением интерактивной тренировки ходьбы с биологической обратной связью на системе Walker View по сравнению со стандартной программой у пациентов после первого этапа двухэтапной ревизионной артропластики коленного сустава при хронической ППИ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено проспективное рандомизированное контролируемое исследование, направленное на оценку эффективности комплексной реабилитации после первого этапа двухэтапной ревизионной артропластики коленного сустава у пациентов с хронической перипротезной инфекцией. Дизайн исследования предусматривал сравнение стандартной программы восстановительного лечения и расширенной программы с использованием интерактивных технологий биологической обратной связи.

Критерии включения: возраст от 55 до 75 лет; установленный диагноз хронической перипротезной инфекции коленного сустава (код по МКБ-10: (T84.5)); отсутствие значимых соматических заболеваний, ограничивающих возможность проведения реабилитации; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование; тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации: а) сердечно-сосудистая недостаточность III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); б) сахарный диабет с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) свыше 8,5%; в) тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких с показателем форсированной жизненной емкости легких первой секунды (FEV1) менее 50% от должного; г) терминальная стадия хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м² или диализозависимость); отказ пациента от участия в исследовании; когнитивные нарушения, препятствующие выполнению реабилитационной программы (оценка по шкале минипсихического статус-экзамена [MMSE] менее 24 баллов).

Характеристика выборки

В исследование включено 87 пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом «хроническая перипротезная инфекция» и перенесших первый этап двухэтапной ревизионной артропластики коленного

сустава с установкой артикулирующего спейсера, изготовленного в лаборатории «Аддитивных технологий» ФГБОУ ВО БГМУ (№ Евразийской заявки 202492817).

Расчет объема выборки проведен с использованием программы G*Power 3.1.9.7. Исходя из ожидаемой разницы объема движений в коленном суставе 10° (среднее значение $70^\circ \pm 15^\circ$ в контрольной группе и $80^\circ \pm 15^\circ$ в исследуемой группе), мощности исследования 80% и уровня значимости $\alpha = 0,05$, потребовалось включить минимум 36 пациентов в каждую группу. С учетом ожидаемого выпадения 15% планировалось включить 44 пациента в каждую группу (общий объем выборки — 88 пациентов). Фактически включено 87 пациентов (один пациент выбыл из исследования до начала реабилитации по причине отказа от участия). Средний возраст выборки составил $65,4 \pm 5,2$ года. Распределение по полу: 51 женщина (58,6%) и 36 мужчин (41,4%). Рандомизацию проводили методом блочной рандомизации с размером блока 4 с использованием компьютерного генератора случайных чисел: исследуемая группа ($n = 43$); контрольная группа ($n = 44$).

Распределение пациентов по группам осуществляли после выполнения первого этапа хирургического вмешательства и получения информированного согласия. Ввиду характера реабилитационного вмешательства ослепление пациентов и специалистов, проводивших реабилитацию, не представлялось возможным. Оценку функциональных исходов и статистическую обработку данных выполняли специалисты, не участвовавшие в проведении реабилитационной программы и не информированные о групповой принадлежности пациентов. Группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$).

Реабилитационная программа

Реабилитационная программа начиналась с первых суток после выполнения первого этапа ревизионной артропластики и продолжалась в течение 21 дня стационарного этапа восстановления. Весь период реабилитации был разделен на два последовательных этапа: ранний послеоперационный период (1–4 сутки) и основной этап восстановительного лечения (5–21 сутки).

Ранний послеоперационный период (1–4 сутки)

В раннем послеоперационном периоде применяли щадящие изометрические упражнения, направленные на профилактику тромбоемболических осложнений, поддержание мышечного тонуса и сохранение базовой двигательной активности.

Комплекс включал следующие элементы.

1. Изометрические упражнения для мышц бедра — статическое напряжение четырехглавой мышцы бедра и приводящих мышц с постепенным увеличением длительности напряжения от 5 до 10–15 с с последующим расслаблением в течение 10 с; 10 повторений, 3 подхода в день.

2. Активные движения в голеностопных суставах — сгибание и разгибание стопы, круговые движения; 15–20 повторений каждое упражнение, 4–5 раз в день для стимуляции венозного оттока.

3. Прямой подъем ноги в положении лежа — активное разгибание коленного сустава с последующим подъемом выпрямленной ноги на 15–20 см от поверхности койки, фиксация в течение 5 с; 8–10 повторений, 2 подхода в день с акцентом на работу передней группы бедра.

4. Пассивное сгибание и разгибание в коленном суставе — в пределах допустимого объема движений (обычно $0\text{--}30^\circ$ в первые сутки), с учетом особенностей установленного спейсера и мышечного баланса; 5–10 повторений, 2 раза в день.

5. Дыхательная гимнастика — диафрагмальное дыхание, упражнения с расширителем грудной клетки для профилактики застойных явлений в легких.

Основной этап восстановительного лечения (5–21 сутки)

По мере стабилизации состояния, при отсутствии признаков воспалительных осложнений и при условии удовлетворительного состояния послеоперационной раны, с 5–7 суток после операции пациентов перевели на расширенный этап восстановительного лечения. Стандартная программа реабилитации (применяли в обеих группах) представлена в табл. 1.

Интерактивная реабилитационная программа (исследуемая группа)

В исследуемой группе наряду со стандартной программой применяли специализированную интерактивную реабилитацию на системе Walker View 3.0 SCX (TecnoBody S.r.l., Италия). Данное оборудование представляет собой интегрированную платформу, включающую инструментированную беговую дорожку с встроенными датчиками нагрузки, оптическую систему 3D-анализа движений с четырьмя камерами, сенсорную поверхность для оценки распределения опорной реакции и программное обеспечение для анализа и тренировки походки в реальном времени.

Тренировки на системе Walker View проводили ежедневно, начиная с 5–7 суток после операции (при условии заживления послеоперационной раны и отсутствии признаков активного воспалительного процесса). Продолжительность одной сессии составляла 20–30 мин. Все тренировочные сессии проводили при обязательном использовании дополнительной опоры. На начальном этапе (5–10 сутки) пациенты выполняли ходьбу на беговой дорожке с опорой на боковые поручни платформы Walker View, обеспечивавшие устойчивое положение и страховку от потери равновесия. Нагрузку на оперированную конечность дозировали в соответствии с индивидуальным протоколом, учитывающим тип установленного артикулирующего спейсера и состояние послеоперационной раны. По мере восстановления опороспособности и повышения уверенности пациента в ходьбе степень опоры на поручни постепенно снижали. Контроль осевой нагрузки осуществляли посредством встроенных датчиков давления платформы Walker View, что позволяло в реальном времени контролировать распределение веса тела между конечностями и не допускать превышения допустимого уровня нагрузки на оперированную сторону.

Каждое занятие включало три последовательных этапа.

Первый этап — базовый анализ походки (Gait Analysis). В начале каждой сессии пациенты выполняли стандартизированный тест ходьбы для регистрации исходных параметров. Пациент совершал проходы по беговой дорожке в комфортном самостоятельно выбранном темпе. Система автоматически регистрировала следующие параметры: длину шага и ее симметрию между оперированной и контралатеральной конечностями;

Таблица 1. Стандартная программа реабилитации, применяемая на этапе медицинской реабилитации

| Компонент | Краткое описание вмешательства | Параметры применения | Целевое действие |
|----------------------------------|--|--|--|
| Криотерапия | Локальное охлаждение области коленного сустава | 15–20 мин, 2–3 раза/сут; t° $-5...+5^{\circ}C$ | Снижение боли и отека, контроль воспаления |
| Пассивная мобилизация (CPM) | Механическая пассивная разработка сустава на аппарате Artromot с постепенным увеличением амплитуды | 20–30 мин, 2–3 раза/сут; прирост $5-10^{\circ}$ /сут | Профилактика контрактур, поддержание ROM |
| Пневмокомпрессионный лимфодренаж | Последовательная пневмокомпрессия нижней конечности | 30 мин, 1–2 раза/сут; давление 40–60 мм рт. ст. | Снижение отека, улучшение лимфовенозного оттока |
| Лечебная физкультура (ЛФК) | Активные упражнения для мышц бедра, голени, ягодиц с использованием эспандеров и собственного веса | 30–40 мин/день; 2–3 серии по 10–15 повторений | Восстановление силового баланса и опорной функции |
| Электростимуляция мышц | Нейромышечная электростимуляция <i>m. quadriceps femoris</i> и <i>m. gastrocnemius</i> | Частота 30–50 Гц, импульс 250–300 мкс, 15–20 мин | Профилактика атрофии, восстановление активации |
| Массаж мягких тканей | Классический и лимфодренажный массаж мышц бедра и голени | 15–20 мин/день, курс 10–14 процедур | Улучшение микроциркуляции, снижение мышечного тонуса |
| Дозированная ходьба | Обучение технике ходьбы с постепенным увеличением дистанции | 10–15 мин, 2 раза/сут; опора согласно протоколу спейсера | Нормализация паттернов ходьбы, ранняя мобилизация |

длительность фаз опоры и переноса; скорость передвижения и каденс; пространственные параметры движения таза и туловища (латеральные смещения, ротацию); кинематические характеристики тазобедренного и коленного суставов (амплитуду движений в сагиттальной плоскости); распределение опорной реакции между конечностями. Полученные данные использовали для определения индивидуальных целевых показателей текущей тренировочной сессии.

Второй этап — основной тренировочный модуль (Gait Trainer). Реализовывали режим интерактивного обучения с визуальной биологической обратной связью в реальном времени. На экран перед пациентом выводили целевые параметры шага и фазы цикла ходьбы, которые необходимо было достичь. Тренировка включала следующие компоненты.

1. Коррекция симметрии длины шага — визуализация разницы между длиной шага оперированной и здоровой конечности с целью выравнивания показателей.

2. Оптимизация фазовой структуры ходьбы — увеличение времени опоры на оперированную конечность и нормализация момента отталкивания.

3. Контроль латеральных колебаний туловища и ротации таза — визуальное отображение отклонений центра массы от средней линии с обратной связью о точности поддержания траектории.

4. Восстановление оси нижней конечности — стабилизация траектории движения коленного сустава в сагиттальной плоскости и коррекция варусных/вальгусных отклонений.

5. Кинематически ориентированные упражнения — выполнение движений с визуализацией угловых параметров коленного сустава для восстановления амплитуды сгибания-разгибания.

6. Нормализация распределения нагрузки — контроль симметрии опорной реакции, регистрируемой датчиками давления встроеной платформы.

Для обеспечения физиологичности и безопасности движений использовали технологию SCX Speed Control (Self-Controlled Speed), автоматически адаптирующую скорость полотна беговой дорожки под естественный темп шага пациента. Это исключало необходимость принудительного поддержания заданной скорости и снижало риск дисбаланса.

Третий этап — заключительная оценка (Session Report). По завершении тренировки пациент получал сводную

визуальную оценку достигнутых изменений по ключевым параметрам: длине шага, симметрии фаз, скорости передвижения, латеральной стабильности и угловой кинематике суставов. Эти данные сохраняли в системе и использовали для последующей коррекции тренировочных задач на следующих занятиях.

Применение интерактивной программы Walker View было направлено на раннее формирование физиологичного паттерна походки, уменьшение асимметрии движений между конечностями, улучшение нейромышечного контроля и восстановление опорной функции конечности в условиях функционирования артикулирующего временного спейсера.

Методы оценки эффективности

Эффективность реализованной реабилитационной программы оценивали на основании комплексного анализа функционального состояния оперированной конечности, кинематических характеристик походки, нейромышечной активности, параметров поструральной устойчивости и показателей качества жизни (табл. 2). Обследование проводили в две временные точки: исходно — в раннем послеоперационном периоде (в течение первых суток после выполнения первого этапа ревизионной артропластики, до начала активной фазы реабилитации) и повторно — по завершении трехнедельного курса стационарной реабилитации. Все методики были стандартизированы и выполнялись по единому протоколу для пациентов обеих групп квалифицированным специалистом, прошедшим обучение работе с используемым оборудованием.

Оценка объема движений в коленном суставе

Амплитуду активного сгибания и разгибания в коленном суставе определяли с использованием автоматизированного комплекса пассивной разработки сустава Артромот ОРМЕД FLEX-F01 Active (ООО «Ормед», Россия). Исследование проводили в положении пациента лежа на спине с фиксацией тазобедренного сустава в сгибании 90° для исключения компенсаторных движений. Регистрировали максимальные углы активного сгибания и разгибания, допустимые без выраженного усиления болевого синдрома. Каждое измерение выполняли трижды, для анализа использовали среднее значение. Погрешность измерения составляла $\pm 1^{\circ}$.

Таблица 2. Методы оценки реабилитационного лечения

| Метод | Измеряемые параметры | Инструмент / оборудование | Цель применения |
|---------------------------------|--|--|---|
| Измерение объема движений (ROM) | Угол активного сгибания и разгибания коленного сустава | Артрометр OPMEД FLEX-F01 Active (Россия) | Оценка восстановления подвижности и профилактики контрактур |
| Электромиография (ЭМГ) | Амплитуда произвольных сокращений <i>m. quadriceps femoris</i> и <i>m. gastrocnemius</i> | Neuro-MVP-4 (Россия) | Анализ нейромышечной активации и мышечного тонуса |
| Анализ походки | Длина шага, скорость передвижения, длительность фазы опоры, коэффициент симметрии шага | Walker View 3.0 SCX (Италия) | Оценка восстановления двигательного стереотипа и параметров походки |
| Стабилометрия | Центр давления, амплитуда колебаний, предел устойчивости, интегральная стабильность | Huber 360 (Франция) | Диагностика постуральной устойчивости (не входило в программу реабилитации) |
| Клинические опросники | SF-36: качество жизни; WOMAC: боль, скованность, функция; KSS: клинические и функциональные показатели сустава | Бумажные формы | Комплексная оценка клинической эффективности и функционального статуса |

Электромиографическое исследование

Функциональное состояние мышц нижней конечности оценивали методом поверхностной электромиографии на аппарате Neuro-MVP-4 (НПП «Медицинская компьютерная техника», Россия). Регистрацию биопотенциалов проводили с мышц передней поверхности бедра (*m. quadriceps femoris*, прямая головка) и икроножной мышцы (*m. gastrocnemius*, медиальная головка) на оперированной стороне. Электроды размещали над мышечным брюшком в соответствии с анатомическими ориентирами после обработки кожи спиртовым раствором. Анализировали амплитуду (мкВ) произвольных мышечных сокращений при стандартизированных изометрических пробах: разгибание коленного сустава против сопротивления (для *m. quadriceps*) и подъем на носки стоя (для *m. gastrocnemius*). Длительность регистрации — 5 с, усиление — 1000 мкВ/дел. Каждую пробу выполняли трижды с интервалом 30 с.

Анализ временно-пространственных параметров походки

Кинематические и временно-пространственные характеристики походки оценивали на системе Walker View 3.0 SCX (TecnoBody S.r.l., Италия). Пациент выполнял ходьбу в комфортном самостоятельно выбранном темпе по инструментированной беговой дорожке длиной 150 см. Регистрировали следующие параметры: длину шага (см), скорость передвижения (м/с), длительность фазы опоры оперированной конечности (мс), длительность фазы переноса оперированной конечности (мс) и коэффициент симметрии шага между оперированной и контралатеральной конечностями.

Тестирование проводили после двухминутной адаптации к беговой дорожке. Регистрацию выполняли в течение 30 с непрерывной ходьбы. Для анализа использовали средние значения параметров стабильного цикла ходьбы (не менее 10 последовательных шагов).

Стабилометрическое исследование

Постуральную устойчивость и равновесные реакции оценивали на стабилометрическом комплексе Huber 360 (LPG Systems, Франция). Исследование включало следующие тесты:

1) статический тест — регистрация отклонений центра давления (ЦД) в положении стоя на двух ногах с открытыми глазами в течение 30 с;

2) статодинамический тест — оценка предела устойчивости при выполнении наклонов туловища вперед, назад и вбок.

Регистрировали следующие параметры: площадь эллипса рассеяния ЦД (мм²), амплитуду колебаний туловища в фронтальной и сагиттальной плоскостях (мм), интегральный показатель общей стабильности (%), предел устойчивости (% от максимально возможного наклона). Стабилометрическое исследование выполняли исключительно в диагностических целях; оборудование Huber 360 не использовали в качестве элемента реабилитационной программы.

Клинические опросники

Клиническую эффективность реабилитации и ее влияние на качество жизни оценивали с использованием валидированных русскоязычных версий опросников.

1. Шкала SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey) — для комплексной оценки физического и психического компонентов качества жизни. Анализировали суммарный балл физического компонента здоровья как наиболее чувствительный к изменениям двигательной функции в раннем послеоперационном периоде.

2. Опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) — для оценки выраженности боли (5 вопросов), скованности (2 вопроса) и физической функции (17 вопросов) в коленном суставе. Использовали индекс версии Likert III (0–4 балла), максимальный суммарный балл — 96 (чем выше, тем хуже состояние).

3. Шкала KSS (Knee Society Score) — для оценки клинического статуса коленного сустава (Knee Score, максимум 100 баллов) и функциональной способности (Function Score, максимум 100 баллов).

Все опросники заполнялись пациентами самостоятельно под контролем исследователя, исключавшего влияние на ответы.

Стандартизация измерений

Для минимизации межоператорной вариабельности все исследования проводил один и тот же сертифицированный специалист, не участвовавший в выполнении реабилитационного протокола. Перед началом каждого этапа исследования выполняли калибровку аппаратуры в соответствии с инструкциями производителя. Все количественные показатели измеряли не менее трех

Таблица 3. Результаты оценки функционального состояния после курса реабилитации

| Показатель | Исслед. группа (до) | Исслед. группа (после) | Контр. группа (до) | Контр. группа (после) | <i>p</i> между группами |
|---|---------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| Сгибание в коленном суставе, ° | 60 ± 7 | 78 ± 6 | 58 ± 8 | 71 ± 7 | 0,01 |
| Разгибание в коленном суставе, ° | 166 ± 4 | 176 ± 2 | 165 ± 5 | 173 ± 3 | 0,04 |
| ЭМГ квадрицепса, мкВ | 152 ± 17 | 179 ± 16 | 148 ± 18 | 165 ± 16 | 0,01 |
| Длина шага оперированной конечности, см | 46 ± 5 | 54,2 ± 5 | 44 ± 5 | 49,5 ± 5 | 0,01 |
| Скорость ходьбы, м/с | 0,61 ± 0,06 | 0,70 ± 0,05 | 0,59 ± 0,07 | 0,65 ± 0,05 | 0,02 |
| Фаза опоры оперированной конечности, мс | 767 ± 49 | 690 ± 51 | 762 ± 52 | 714 ± 48 | 0,01 |
| Фаза переноса оперированной конечности, мс* | 412 ± 38 | 371 ± 34 | 415 ± 40 | 390 ± 37 | 0,04 |
| Коэффициент симметрии шага | 0,82 ± 0,06 | 0,94 ± 0,04 | 0,81 ± 0,07 | 0,89 ± 0,05 | 0,015 |
| Отклонение центра давления, мм | 23 ± 4 | 18 ± 3 | 22 ± 4 | 20 ± 3 | 0,08 |
| Амплитуда колебаний, мм | 12 ± 2 | 10,8 ± 2 | 11 ± 2 | 10 ± 2 | 0,07 |
| Общая стабильность, % | 66 ± 9 | 80 ± 8 | 64 ± 9 | 72 ± 7 | 0,01 |
| Предел устойчивости, % | 61 ± 7 | 76 ± 7 | 60 ± 7 | 68 ± 7 | 0,01 |
| SF-36, баллы | 41 ± 7 | 51 ± 8 | 39 ± 8 | 47 ± 7 | 0,01 |
| WOMAC, баллы | 66 ± 8 | 46 ± 11 | 65 ± 9 | 52 ± 10 | 0,06 |
| KSS, баллы | 56 ± 9 | 81 ± 8 | 55 ± 9 | 76 ± 8 | 0,07 |

Примечание: показатель разгибания в коленном суставе представлен как величина внешнего угла; значению 180° соответствует полное разгибание. Увеличение показателя отражает уменьшение дефицита разгибания. *p* — уровень статистической значимости межгрупповых различий; ЭМГ — электромиография.

раз, для статистического анализа использовали среднее арифметическое значение. Время суток исследования (утро или день) было стандартизировано для всех пациентов.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой считали показатель активного сгибания в коленном суставе через 21 день стационарной реабилитации. Вторичными конечными точками были показатель активного разгибания, амплитуда ЭМГ *m. quadriceps femoris*, длина шага, скорость ходьбы, длительность фазы опоры, интегральные показатели поструральной устойчивости, а также результаты опросников SF-36, WOMAC и KSS.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Corp., США). Проверку распределения количественных данных на соответствие нормальному закону выполняли с применением критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении вычисляли средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), при отклонении от нормального — медиану и межквартильный размах ($Me [Q_1; Q_3]$). Межгрупповые различия между исследуемой и контрольной группами оценивали с использованием: независимого *t*-критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением; критерия Манна–Уитни для количественных данных без нормального распределения; критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера для категориальных переменных.

Для оценки динамики внутри групп (до и после реабилитации) использовали: парный *t*-критерий при нормальном распределении разностей; критерий Уилкоксона при отсутствии нормальности.

Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Проверка гипотезы по первичной конечной точке носила подтверждающий характер. Анализ вторичных конечных точек рассматривали как исследовательский; полученные *p*-значения интерпретировали с учетом множественности сравниваемых показателей. Для минимизации систематических ошибок все расчеты проводил один специалист, не участвовавший в выполнении реабилитационного протокола и клиническом обследовании пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средняя длительность функционирования первичного эндопротеза до развития перипротезной инфекции составила $7,2 \pm 2,8$ года в исследуемой группе и $7,5 \pm 3,1$ года в контрольной ($p = 0,64$). У всех пациентов диагноз хронической перипротезной инфекции был верифицирован в соответствии с критериями Musculoskeletal Infection Society (MSIS). Распределение пациентов по классификации Cierny–Mader не различалось между группами ($p = 0,78$).

Исходные значения всех оцениваемых параметров (объем движений, электромиографические показатели, параметры походки, стабилметрия, качество жизни) были статистически сопоставимы в исследуемой и контрольной группах на момент первого обследования (все $p > 0,05$), что позволило корректно оценить эффективность примененных реабилитационных программ.

Объем движений и нейромышечная активность

По завершении трехнедельного курса реабилитации в обеих группах отмечено достоверное увеличение амплитуды активных движений в коленном суставе (табл. 3). Прирост сгибания составил 30% от исходного уровня в исследуемой группе и 22% — в контрольной. Разгибание улучшилось на 6 и 5% соответственно. Межгрупповые различия по итоговым значениям достигли статистической

значимости как по сгибанию ($p = 0,010$), так и по разгибанию ($p = 0,040$).

Электромиографическое исследование выявило повышение амплитуды произвольных мышечных сокращений *m. quadriceps femoris* в обеих группах. Относительный прирост составил 17,8% в исследуемой группе и 11,5% в контрольной ($p = 0,010$ между группами). Для *m. gastrocnemius* наблюдалась аналогичная тенденция с меньшей разницей между группами. Увеличение амплитуды биопотенциалов свидетельствует о восстановлении нейромышечной активации после хирургического вмешательства.

Параметры походки

Временно-пространственные характеристики походки продемонстрировали положительную динамику в обеих группах. Длина шага увеличилась на 18% в исследуемой группе и на 12,5% в контрольной ($p = 0,010$ между группами). Скорость передвижения повысилась на 14,8 и 10,2% соответственно ($p = 0,020$).

Продолжительность фазы опоры на оперированную конечность сократилась в обеих группах ($p < 0,001$), что отражает восстановление доверия к оперированной конечности. Длительность фазы переноса оперированной конечности уменьшилась с 412 ± 38 мс до 371 ± 34 мс в исследуемой группе и с 415 ± 40 мс до 390 ± 37 мс в контрольной ($p = 0,040$ между группами), что свидетельствует о более уверенном контроле движения в период безопорной фазы. Коэффициент симметрии шага (отношение длины шага оперированной конечности к длине шага контралатеральной конечности) улучшился с 0,82 до 0,94 в исследуемой группе и с 0,81 до 0,89 в контрольной ($p = 0,015$ между группами).

Постуральная устойчивость

Интегральные показатели стабиллометрии достоверно повысились в обеих группах. Общая стабильность увеличилась на 21% в исследуемой группе и на 12,5% в контрольной ($p = 0,010$). Предел устойчивости повысился на 24,6 и 13,3% соответственно ($p = 0,010$).

Вместе с тем локальные параметры (амплитуда колебаний центра давления, отклонение центра давления) не продемонстрировали статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,070$ и $p = 0,080$). Это может свидетельствовать о том, что точностные характеристики пострального контроля требуют более длительного периода восстановления по сравнению с интегральными показателями.

Качество жизни и функциональный статус

Оценка по шкале SF-36 продемонстрировала улучшение физического компонента качества жизни в обеих группах. Абсолютный прирост составил 10 баллов в исследуемой группе и 8 баллов в контрольной ($p = 0,010$ между группами).

По опроснику WOMAC отмечено снижение суммарного балла (улучшение состояния) на 30% в исследуемой группе и на 20% в контрольной. Однако межгрупповые различия по итоговым значениям не достигли статистической значимости ($p = 0,060$). Аналогичная тенденция наблюдалась по шкале KSS: улучшение клинического статуса отмечено в обеих группах без достоверных межгрупповых различий ($p = 0,070$). Отсутствие значимых различий по данным

шкалам может быть связано с ограничением нагрузки, обусловленным наличием временного спейсера, а также с недостаточной чувствительностью инструментов в ранний послеоперационный период.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные отражают особенности функциональной динамики у пациентов после первого этапа двухэтапной ревизионной артропластики коленного сустава. В обеих группах отмечено увеличение амплитуды движений и повышение параметров мышечной активности, что соответствует ожидаемому течению восстановительного периода. При этом различия между группами указывают на разную степень выраженности этих изменений. Увеличение амплитуды сгибания и разгибания может быть связано как с постепенным снижением послеоперационного болевого синдрома, так и с адаптацией околоуставных тканей к новым биомеханическим условиям [13]. Наблюдаемые межгрупповые различия после завершения курса реабилитации позволяют предположить, что способы организации двигательной активности могут по-разному влиять на восстановление объема движений [14].

Полученные результаты следует интерпретировать с учетом специфики межэтапного периода после первого этапа двухэтапной ревизионной артропластики. В отличие от пациентов после первичного эндопротезирования, у больных с артикулирующим временным спейсером восстановление функции закономерно ограничено необходимостью щадящей нагрузки, сохранением послеоперационных мягкотканых изменений и осторожным расширением двигательного режима. В этой связи более ранний отклик объективных двигательных показателей — объема движений, ЭМГ и временно-пространственных параметров походки — представляется ожидаемым, тогда как клинические шкалы WOMAC и KSS могут быть менее чувствительны в ранние сроки наблюдения.

Изменения показателей электромиографии свидетельствуют о постепенном восстановлении нейромышечной активации. Рост амплитуды биопотенциалов квадрицепса в обеих группах соответствует характерным процессам реиннервации и нормализации мышечного тонуса после хирургического вмешательства [15–17]. Статистические различия между группами после лечения позволяют предположить, что тип используемых упражнений и характер двигательного задания могут оказывать влияние на включение мышечных групп в работу и на формирование двигательного ответа. Межгрупповые различия после курса лечения позволяют рассматривать разные модели реабилитации как фактор, влияющий на скорость изменения кинематических характеристик [18–19].

Показатели стабиллометрии имели менее выраженную динамику по сравнению с параметрами походки и ROM. Это может объясняться тем, что постральный контроль у пациентов после первого этапа ревизионной артропластики зависит не только от состояния оперированной конечности, но и от компенсаторных механизмов со стороны интактных сегментов [20].

Изменения по шкалам качества жизни также были однонаправленными и соответствовали снижению выраженности функциональных ограничений. Различия между группами по итоговым значениям показателя SF-36 отражают влияние двигательной активности на субъективную оценку повседневных функций. В то же

время отсутствие статистически значимых различий по WOMAC и KSS может быть связано с ограничением нагрузки, обусловленным наличием временного спейсера, а также с тем, что данные шкалы чувствительнее на более поздних этапах реабилитации [21].

Временно-пространственные характеристики походки демонстрировали однонаправленную динамику. Увеличение длины шага, скорости движения и снижение продолжительности фазы опоры отражают постепенное восстановление основных параметров циклического двигательного стереотипа [22].

В условиях функционирования артикулирующего спейсера такие параметры тесно связаны с особенностями распределения нагрузки и степенью участия оперированной конечности в переносе массы тела.

Отдельные параметры (общая стабильность, предел устойчивости) демонстрировали различия между группами, тогда как локальные показатели (амплитуда колебаний, отклонение центра давления) оставались сопоставимыми. Это согласуется с тем, что в ранние сроки послеоперационного периода более быстро изменяются интегральные показатели устойчивости, тогда как точностные и локальные параметры стабилизации требуют большего времени для восстановления [23].

Комплексная интерпретация результатов позволяет рассматривать двигательные параметры (ROM, ЭМГ, характеристики походки) как более лабильные к изменениям в ранний восстановительный период. Постуральная устойчивость и клинические шкалы показывают иную динамику, что отражает неоднородность процессов восстановления при использовании артикулирующего спейсера и необходимость дифференцированного подхода к оценке эффективности реабилитации.

Результаты сопоставимы с данными предыдущих исследований, подтверждающих значение многоуровневого восстановительного подхода при ревизионной артропластике. Сравнение с литературными данными показывает, что полученные показатели объема движений (сгибание 71–78°) соответствуют ожидаемым значениям для пациентов с артикулирующим временным спейсером в ранний послеоперационный период [7]. При этом они несколько ниже, чем после окончательного эндопротезирования (обычно 90–110°), что объясняется конструктивными особенностями временного имплантата и необходимостью ограничения нагрузки в межэтапном периоде.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследование проведено на базе одного клинического центра, что может ограничивать обобщаемость результатов. Во-вторых, период наблюдения составил 21 день стационарного этапа реабилитации; долгосрочные исходы, в том числе после второго этапа ревизионной артропластики, не оценивались. В-третьих, относительно небольшой объем выборки (87 пациентов) мог быть недостаточным для выявления межгрупповых различий по клиническим шкалам WOMAC и KSS, характеризующимся меньшей чувствительностью в ранние сроки. Несмотря на ослепление при оценке первичных исходов, полное ослепление пациентов и исследователей относительно вида реабилитационной программы не представлялось возможным в связи со спецификой вмешательства.

Выводы

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование сравнения комплексной реабилитационной программы с включением интерактивных технологий биологической обратной связи (Walker View) и стандартной программы у пациентов после первого этапа двухэтапной ревизионной артропластики коленного сустава при хронической перипротезной инфекции. Установлено, что в трехнедельный межэтапный период в исследуемой группе отмечено статистически значимое превышение показателей объема движений, нейромышечной активности, временно-пространственных характеристик походки и интегральных показателей постуральной устойчивости по сравнению с контрольной группой. Локальные параметры стабиллометрии и клинические шкалы WOMAC и KSS достоверных межгрупповых различий не показали. Полученные данные свидетельствуют о различной динамике восстановления в зависимости от применяемой реабилитационной модели и указывают на необходимость дифференцированного подхода к оценке функционального состояния в условиях временного спейсера. Направлениями дальнейших исследований являются оценка долгосрочных результатов после второго этапа операции, влияние модели реабилитации на частоту осложнений и разработка критериев готовности к окончательному эндопротезированию.

Литература

1. Чилилов А., Михайлова Ю., Зеленова О., Стерликов С., Осков Ю. Эпидемиология остеоартрозов в Российской Федерации и прогноз ее развития в постковидный период. Социальные аспекты здоровья населения. 2025; 71 (2): 21–21. DOI: 10.21045/2071-5021-2025-71-2-21.
2. Alrayes MM, Sukeik M. Two-stage revision in periprosthetic knee joint infections. *World J Orthop.* 2023; 14 (3): 113–22. DOI: 10.5312/wjo.v14.i3.113.
3. Ayoade F, Li D, Mabrouk A, Todd JR. Periprosthetic Joint Infection. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.* (Просмотрено: 21 февраль 2026 г.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448131/>.
4. Lakpriya S, De C, Tahir M, Sanka SK, Pierce TP, Gwam C. Etiology of Failure in Revision Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2025; S0883-5403(25)00836-8. DOI: 10.1016/j.arth.2025.06.085.
5. Iorio R, et al. A Modified Technique for Two-Stage Revision in Knee PJI Treatment. *J Clin Med.* 2023; 12 (23): 7323. DOI: 10.3390/jcm12237323.
6. Kulchitskaya DB, Fesyun AD, Samoilov A., Kolbakhova SN. The Physical Factors Application in Rehabilitation Programs for Patients after Total Knee Replacement. *Bull Rehabil Med.* 2022; 21 (2): 46–52. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-2-46-52.
7. Kim YS, Bae KC, Cho CH, Lee KJ, Sohn E, Kim BS. Two-stage revision using a modified articulating spacer in infected total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2013; 25 (4): 180–85. DOI: 10.5792/ksrr.2013.25.4.180.
8. Irani JL, et al. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Surg Endosc.* 2023; 37 (1): 5–30. DOI: 10.1007/s00464-022-09758-x.

9. Castellarin G, Merlini M, Bettinelli G, Riso R, Bori E, Innocenti B. Effect of an Innovative Biofeedback Insole on Patient Rehabilitation after Total Knee Arthroplasty. *Appl Sci.* 2022; 12 (5): 2456. DOI: 10.3390/app12052456.
10. Karaborklu Argut S, Celik D, Yasaci Z. Effectiveness of therapeutic electromyographic biofeedback after orthopedic knee surgeries: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2022; 44 (14): 3364–72. DOI: 10.1080/09638288.2020.1867904.
11. Bravi M, et al. Validity Analysis of WalkerViewTM Instrumented Treadmill for Measuring Spatiotemporal and Kinematic Gait Parameters. *Sensors.* 2021; 21 (14): 4795. DOI: 10.3390/s21144795.
12. Su S, He J, Wang R, Chen Z, Zhou F. The Effectiveness of Virtual Reality, Augmented Reality, and Mixed Reality Rehabilitation in Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2024; 39 (3): 582–90.e4. DOI: 10.1016/j.arth.2023.08.051.
13. Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, Vandeborne K, Snyder-Mackler L. Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty. The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87 (5): 1047–53. DOI: 10.2106/JBJS.D.01992.
14. Bade MJ, Stevens-Lapsley JE. Early high-intensity rehabilitation following total knee arthroplasty improves outcomes. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011; 41 (12): 932–41. DOI: 10.2519/jospt.2011.3734.
15. Stevens-Lapsley JE, et al. Relationship between intensity of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation and strength recovery after total knee arthroplasty. *Phys Ther.* 2012; 92 (9): 1187–96. DOI: 10.2522/ptj.20110479.
16. Sklempe Kocic I, Vuksanic M, Kocic T, Peric I, Duvnjak I. Effects of Electromyographic Biofeedback on Functional Recovery of Patients Two Months after Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022; 11 (11): 3182. DOI: 10.3390/jcm11113182.
17. Armshaw B, Vaidya M, Mehta S. Surface electromyography-based biofeedback can facilitate recovery from total knee arthroplasty. *J Appl Behav Anal.* 2024; 57 (3): 560–73. DOI: 10.1002/jaba.1076.
18. Bravi M, et al. Supervised versus unsupervised rehabilitation following total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *The Knee.* 2023. 40: 71–89. DOI: 10.1016/j.knee.2022.11.013.
19. Monsegue AP, Emans PC, Van Loon LJ, Verdijk LB. Resistance exercise training to improve post-operative rehabilitation in knee arthroplasty patients: A narrative review. *Eur J Sport Sci.* 2024; 24 (7): 938–49. DOI: 10.1002/ejsc.12114.
20. Szczypiór-Piasecka K, Adamczewska P, Kołodziej Ł, Ziętek P. The Temporal-Spatial Parameters of Gait After Total Knee Arthroplasty. *J Clin Med.* 2025; 14 (13): 4548. DOI: 10.3390/jcm14134548.
21. Tsed AN, Kozhevin AA, Mushtin NE. Current trends in early rehabilitation of patients after total hip and knee replacement. *Grek Bull Surg.* 2024; 183 (1): 60–65. DOI: 10.24884/0042-4625-2024-183-1-60-65.
22. Bezgodkov YA, Kornilov NN, Petukhov AI, et al. Biomechanical indicators of standing and walking in patients after total knee arthroplasty using computer navigation. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2011; 4: 11–17. EDN: NLEHPE.
23. Sekirin AB. Protocol of early rehabilitation after arthroplasty of major joints (literature review). *Bull Rehabil Med.* 2019; 2: 51–57. EDN: VEYUBF.

References

1. CHililov A, Mihajlova Yu, Zelenova O, Sterlikov S, Oskov Yu. Epidemiologiya osteoartrozov v Rossijskoj Federacii i prognoz ee razvitiya v postkovidnyj period. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya.* 2025; 71 (2): 21–21. DOI: 10.21045/2071-5021-2025-71-2-21. Russian.
2. Alrayes MM, Sukeik M. Two-stage revision in periprosthetic knee joint infections. *World J Orthop.* 2023; 14 (3): 113–22. DOI: 10.5312/wjo.v14.i3.113.
3. Ayoade F, Li D, Mabrouk A, Todd JR. Periprosthetic Joint Infection. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.* (Просмотрено: 21 февраль 2026 г.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448131/>.
4. Lakpriya S, De C, Tahir M, Sanka SK, Pierce TP, Gwam C. Etiology of Failure in Revision Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2025; S0883-5403(25)00836–8. DOI: 10.1016/j.arth.2025.06.085.
5. Iorio R, et al. A Modified Technique for Two-Stage Revision in Knee PJL Treatment. *J Clin Med.* 2023; 12 (23): 7323. DOI: 10.3390/jcm12237323.
6. Kulchitskaya DB, Fesyun AD, Samoilov A., Kolbakhova SN. The Physical Factors Application in Rehabilitation Programs for Patients after Total Knee Replacement. *Bull Rehabil Med.* 2022; 21 (2): 46–52. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-2-46-52.
7. Kim YS, Bae KC, Cho CH, Lee KJ, Sohn E, Kim BS. Two-stage revision using a modified articulating spacer in infected total knee arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2013; 25 (4): 180–85. DOI: 10.5792/ksrr.2013.25.4.180.
8. Irani JL, et al. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Surg Endosc.* 2023; 37 (1): 5–30. DOI: 10.1007/s00464-022-09758-x.
9. Castellarin G, Merlini M, Bettinelli G, Riso R, Bori E, Innocenti B. Effect of an Innovative Biofeedback Insole on Patient Rehabilitation after Total Knee Arthroplasty. *Appl Sci.* 2022; 12 (5): 2456. DOI: 10.3390/app12052456.
10. Karaborklu Argut S, Celik D, Yasaci Z. Effectiveness of therapeutic electromyographic biofeedback after orthopedic knee surgeries: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2022; 44 (14): 3364–72. DOI: 10.1080/09638288.2020.1867904.
11. Bravi M, et al. Validity Analysis of WalkerViewTM Instrumented Treadmill for Measuring Spatiotemporal and Kinematic Gait Parameters. *Sensors.* 2021; 21 (14): 4795. DOI: 10.3390/s21144795.
12. Su S, He J, Wang R, Chen Z, Zhou F. The Effectiveness of Virtual Reality, Augmented Reality, and Mixed Reality Rehabilitation in Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2024; 39 (3): 582–90.e4. DOI: 10.1016/j.arth.2023.08.051.
13. Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, Vandeborne K, Snyder-Mackler L. Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty. The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87 (5): 1047–53. DOI: 10.2106/JBJS.D.01992.
14. Bade MJ, Stevens-Lapsley JE. Early high-intensity rehabilitation following total knee arthroplasty improves outcomes. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011; 41 (12): 932–41. DOI: 10.2519/jospt.2011.3734.
15. Stevens-Lapsley JE, et al. Relationship between intensity of quadriceps muscle neuromuscular electrical stimulation and strength recovery after total knee arthroplasty. *Phys Ther.* 2012; 92 (9): 1187–96. DOI: 10.2522/ptj.20110479.
16. Sklempe Kocic I, Vuksanic M, Kocic T, Peric I, Duvnjak I. Effects of Electromyographic Biofeedback on Functional Recovery of Patients Two Months after Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2022; 11 (11): 3182. DOI: 10.3390/jcm11113182.
17. Armshaw B, Vaidya M, Mehta S. Surface electromyography-based biofeedback can facilitate recovery from total knee arthroplasty. *J Appl Behav Anal.* 2024; 57 (3): 560–73. DOI: 10.1002/jaba.1076.
18. Bravi M, et al. Supervised versus unsupervised rehabilitation following total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *The Knee.* 2023. 40: 71–89. DOI: 10.1016/j.knee.2022.11.013.
19. Monsegue AP, Emans PC, Van Loon LJ, Verdijk LB. Resistance exercise training to improve post-operative rehabilitation in knee arthroplasty patients: A narrative review. *Eur J Sport Sci.* 2024; 24 (7): 938–49. DOI: 10.1002/ejsc.12114.
20. Szczypiór-Piasecka K, Adamczewska P, Kołodziej Ł, Ziętek P. The Temporal-Spatial Parameters of Gait After Total Knee Arthroplasty. *J Clin Med.* 2025; 14 (13): 4548. DOI: 10.3390/jcm14134548.
21. Tsed AN, Kozhevin AA, Mushtin NE. Current trends in early rehabilitation of patients after total hip and knee replacement. *Grek Bull Surg.* 2024; 183 (1): 60–65. DOI: 10.24884/0042-4625-2024-183-1-60-65.
22. Bezgodkov YA, Kornilov NN, Petukhov AI, et al. Biomechanical indicators of standing and walking in patients after total knee arthroplasty using computer navigation. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2011; 4: 11–17. EDN: NLEHPE.
23. Sekirin AB. Protocol of early rehabilitation after arthroplasty of major joints (literature review). *Bull Rehabil Med.* 2019; 2: 51–57. EDN: VEYUBF.

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИИ НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦ ПОСЛЕ СЕПАРАЦИОННОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ

Н. А. Демин^{1,2}, Е. Е. Ачкасов¹, Б. А. Поляев², А. А. Шишкин², А. И. Медведева³, О. Е. Останин² ✉

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН), Москва, Россия

После сепарационной герниопластики по поводу послеоперационных вентральных грыж у многих пациентов сохраняется мышечная дисфункция передней брюшной стенки. Электромиостимуляция может улучшить восстановление, но ее эффективность после таких операций изучена недостаточно. Целью исследования было оценить влияние послеоперационной электромиостимуляции на нервно-мышечную проводимость и функциональную активность прямых мышц живота. В проспективное контролируемое нерандомизированное исследование включили 128 пациентов (средний возраст $47,9 \pm 8,6$ лет), перенесших сепарационную герниопластику. Основная группа ($n = 64$) получала электромиостимуляцию с 10-х суток (12 сеансов по 5–10 мин, 3 раза в неделю, аппарат COMPEX SP-2.0®, Швейцария), контрольная ($n = 64$) — нет. Электронейромиографию прямых мышц живота проводили до и после курса на аппарате «Synapsis» (ООО НМФ «Нейротех», Россия). В основной группе латентный период сократился с 10,1 до 7,9 мс (на 21,8%; $p < 0,001$), в контрольной — с 9,7 до 9,2 мс (на 5,2%; $p < 0,001$); межгрупповое различие $p = 0,002$. Амплитуда М-ответа улучшилась в обеих группах (основная: с 8,4 до 8,9 мВ, +5,6%, $p < 0,001$; контрольная: с 8,2 до 8,8 мВ, +6,8%, $p < 0,001$) без различий между группами ($p = 0,295$). Скорость индуцированного мышечного сокращения в основной группе изменилась минимально (с 45,0 до 45,4 м/с, $p = 0,049$), в контрольной — нет ($p = 0,316$); у 89,1% пациентов показатель оставался ниже нормы. Выводы: послеоперационная электромиостимуляция достоверно ускоряет восстановление нервно-мышечной проводимости, но не влияет на амплитуду мышечного ответа. Включение электромиостимуляции в реабилитационные программы целесообразно.

Ключевые слова: электромиостимуляция, послеоперационная реабилитация, вентральные грыжи, герниопластика, нервно-мышечная проводимость, электронейромиография

Вклад авторов: Н. А. Демин — проведение основных этапов пилотного исследования, написание статьи; Е. Е. Ачкасов — дизайн исследования, научное редактирование, экспертный контроль; Б. А. Поляев — научное редактирование, экспертный контроль; А. А. Шишкин — статистическая обработка данных; А. И. Медведева — написание статьи, сбор клинических данных; О. Е. Останин — сбор клинических данных, статистическая обработка.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 08-19 от 05 июня 2019 г.). Все участники подписали информированное добровольное согласие. Данные, позволяющие идентифицировать личность, не раскрываются.

✉ **Для корреспонденции:** Олег Евгеньевич Останин
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117513, Россия; ostanin.oleg2011@yandex.ru

Статья получена: 29.03.2026 **Статья принята к печати:** 16.04.2026 **Опубликована онлайн:** 28.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.020

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ELECTRICAL MYOSTIMULATION EFFECTS ON NEUROMUSCULAR CONDUCTION AND FUNCTIONAL STATE OF MUSCLES AFTER COMPONENT SEPARATION

Demin NA^{1,2}, Achkasov EE¹, Polyayev BA², Shishkin AA², Medvedeva AI³, Ostanin OE² ✉

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Muscular dysfunction of the anterior abdominal wall persists in many patients post component separation due to postoperative ventral hernia. Electrical myostimulation can contribute to better recovery, but its efficacy after such surgical procedures is poorly understood. The study aimed to assess the effect of the postoperative electrical myostimulation on the neuromuscular conduction and functional activity of the rectus abdominis muscles. A total of 128 patients (average age 47.9 ± 8.6 years) post component separation were included in a prospective controlled non-randomized study. The index group ($n = 64$) received electrical myostimulation starting from day 10 (12 sessions, 5–10 min each, 3 times a week, COMPEX SP-2.0® muscle stimulator, Switzerland), and the control one ($n = 64$) received no electrical myostimulation. Electroneuromyography of the rectus abdominis muscles was performed before and after the course using the Synapsis system (Neurotech, Russia). In the index group, the latency period reduced from 10.1 to 7.9 ms (by 21.8%; $p < 0.001$), and in the control group it reduced from 9.7 to 9.2 ms (by 5.2%; $p < 0.001$); the intergroup difference $p = 0.002$. The M-response amplitude improved in both groups (index group: from 8.4 to 8.9 mV, +5.6%, $p < 0.001$; control group: from 8.2 to 8.8 mV, +6.8%, $p < 0.001$), without any intergroup differences ($p = 0.295$). The induced muscle contraction velocity changed minimally in the index group (from 45.0 to 45.4 m/s, $p = 0.049$) and did not change in the control group ($p = 0.316$); in 89.1% of patients, the values were still below normal. Conclusions: postoperative electrical myostimulation significantly accelerates the neuromuscular conduction restoration, but does not affect the muscular response amplitude. It is reasonable to include electrical myostimulation in rehabilitation programmes.

Keywords: electrical myostimulation, postoperative rehabilitation, ventral hernia, hernioplasty, neuromuscular conduction, electroneuromyography

Author contribution: Demin NA — implementation of the main stages of the pilot study, manuscript writing; Achkasov EE — study design, academic editing, expert control; Polyayev BA — academic editing, expert control; Shishkin AA — statistical data processing; Medvedeva AI — manuscript writing, clinical data collection; Ostanin OE — clinical data collection, statistical processing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Sechenov University (protocol No. 08-19 dated 05 June 2019). All subjects submitted the informed consent. No personally identifiable information is disclosed.

✉ **Correspondence should be addressed:** Oleg E. Ostanin
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117513, Russia; ostanin.oleg2011@yandex.ru

Received: 29.03.2026 **Accepted:** 16.04.2026 **Published online:** 28.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.020

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

В последние десятилетия хирургия послеоперационных вентральных грыж (ПВГ) претерпела фундаментальные изменения. Широкое внедрение в мировую клиническую практику сепарационных техник герниопластики, таких как передняя сепарация по Ramirez, задняя сепарация с высвобождением поперечной мышцы живота (transversus abdominis release, TAR) и их комбинации, позволило радикально снизить частоту рецидивов и тяжелых послеоперационных осложнений даже у пациентов с гигантскими и многократно рецидивирующими грыжами [1, 2]. Возможность адекватного закрытия дефекта передней брюшной стенки с восстановлением ее анатомической целостности и функционального каркаса превратила некогда паллиативные вмешательства в полноценные реконструктивно-восстановительные операции. Однако несмотря на очевидный прогресс хирургической техники, проблема полноценной функциональной реабилитации пациентов после сепарационной герниопластики окончательно не решена.

Выполнение обширной мобилизации мышечно-апоневротических слоев, неизбежное при сепарационных методиках, сопряжено со значительной хирургической травмой мягких тканей, пересечением межмышечных сосудисто-нервных пучков и созданием обширных раневых поверхностей. Это приводит к развитию комплекса патофизиологических изменений в мышцах передней брюшной стенки, прежде всего в прямых мышцах живота. В основе нарушения нервно-мышечной проводимости лежит интраоперационное повреждение терминальных ветвей межреберных нервов, иннервирующих прямые мышцы живота, а также развитие локального воспалительного отека и ишемии в зоне хирургического вмешательства [3]. Указанные факторы вызывают временную денервацию мышечных волокон, что клинически проявляется замедлением проведения нервного импульса и снижением сократительной способности мышц. Даже при технически безупречно выполненной операции у значительной части пациентов в послеоперационном периоде регистрируются признаки мышечной дисфункции: структурная атрофия мышечных волокон, снижение их сократительной способности, замедление проведения нервного импульса по моторным волокнам [4]. Клинически эти нарушения манифестируют в виде длительно сохраняющейся слабости брюшного пресса, стойкого болевого синдрома, ограничения повседневной физической активности и, как следствие, существенного ухудшения качества жизни пациентов на протяжении многих недель и даже месяцев после выписки из стационара [5]. Таким образом, возникает объективная потребность в разработке эффективных и патогенетически обоснованных методов послеоперационной реабилитации, направленных на ускорение восстановления функционального состояния мышц брюшной стенки.

В настоящее время для реабилитации пациентов после герниопластики применяют различные подходы, включая лечебную физическую культуру, дыхательную гимнастику, мануальную терапию, кинезиотейпирование и физиотерапевтические методы воздействия. Однако эффективность многих из этих методов в отношении восстановления именно нервно-мышечной проводимости остается недостаточно доказанной, а сроки их назначения и оптимальные параметры воздействия не стандартизированы [6]. В частности, активные физические упражнения в раннем послеоперационном периоде часто ограничены из-за болевого синдрома и риска

несостоятельности швов, что диктует необходимость поиска альтернативных, пассивных методов стимуляции мышечной активности.

Одним из наиболее перспективных и физиологичных методов воздействия на нервно-мышечный аппарат в условиях вынужденной гипокинезии является аппаратная электромиостимуляция (ЭМС). В основе ее терапевтического эффекта лежит искусственная генерация электрических импульсов, которые, достигая двигательных нервных окончаний и мышечных волокон, вызывают их деполяризацию и последующее сокращение. Это позволяет имитировать физиологический процесс произвольного мышечного сокращения, поддерживать трофику тканей и предотвращать развитие нейрогенной атрофии в периоде, когда активные движения ограничены из-за болевого синдрома или риска несостоятельности швов [7]. Экспериментальные работы, выполненные на моделях герниопластики, убедительно продемонстрировали, что применение ЭМС мышц передней брюшной стенки способствует статистически значимому снижению выраженности послеоперационной атрофии мышечных волокон, улучшению микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства и более быстрой нормализации функциональных показателей мышечной активности [8].

Несмотря на убедительную теоретическую и экспериментальную базу, клиническое применение ЭМС в программах реабилитации после герниопластики ПВГ до настоящего времени изучено недостаточно. Имеющиеся в литературе клинические данные фрагментарны, часто противоречивы и не позволяют сформировать однозначные рекомендации для практического здравоохранения [9]. В частности, остаются открытыми вопросы об оптимальных временных интервалах начала стимуляции в раннем послеоперационном периоде, о наиболее эффективных параметрах электрического тока (частота, длительность импульса, интенсивность), а также о дифференцированном влиянии ЭМС на исходы различных по травматичности типов реконструктивных вмешательств на передней брюшной стенке [10, 11]. Отсутствие стандартизированных протоколов и доказательной базы сдерживает широкое внедрение этого метода в рутинную клиническую практику абдоминальных хирургов и специалистов по медицинской реабилитации.

Цель исследования — оценить эффективность послеоперационной ЭМС мышц передней брюшной стенки в восстановлении нервно-мышечной проводимости и функциональной активности прямых мышц живота у пациентов после сепарационной герниопластики вентральной грыжи.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое нерандомизированное исследование проведено на базе хирургического отделения Городской клинической больницы имени Л. А. Ворохобова г. Москвы в период с сентября 2019 г. по март 2022 г. Дизайн исследования соответствовал рекомендациям CONSORT для нерандомизированных интервенционных исследований [12].

Отбор пациентов

Из 207 пациентов, перенесших плановую открытую герниопластику по поводу послеоперационных вентральных

грыж (ПВГ), после применения критериев отбора в исследование было включено 128 человек (71 женщина, 57 мужчин) в возрасте от 28 до 83 лет (средний возраст $47,9 \pm 8,6$ лет). Период наблюдения за пациентами составил 6–10 месяцев (медиана наблюдения — 8 месяцев).

Критерии включения: возраст старше 18 лет; плановая открытая сепарационная герниопластика с ретромультикулярной установкой полипропиленового имплантата; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании; возможность удаленной связи для контроля выполнения протокола; индекс массы тела (ИМТ) $\leq 39,9$ кг/м².

Критерии невключения (оценивали до включения пациента в исследование): отказ от подписания информированного добровольного согласия; рецидивная ПВГ в анамнезе; наличие электрокардиостимулятора; декомпенсированные соматические заболевания (сахарный диабет в стадии декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, хроническая дыхательная недостаточность II–III степени); онкологические заболевания в активной фазе или с завершённым лечением менее 6 месяцев назад; клинически значимые нарушения функции опорно-двигательного аппарата, ограничивающие выполнение тестовых упражнений; психические расстройства, препятствующие выполнению протокола; личные обстоятельства, делающие участие невозможным.

Критерии исключения (применяли после включения пациента в исследование): развитие послеоперационных осложнений, требующих изменения тактики реабилитации (раневая инфекция, гематома, требующая дренирования, тромбоэмболические осложнения, пневмония, рецидив грыжи в период наблюдения); отзыв пациентом информированного согласия; выявление в ходе наблюдения ранее не диагностированного состояния, соответствующего критериям невключения.

Характеристики грыж

Для оценки сопоставимости групп по исходным характеристикам грыжевого дефекта анализировали следующие параметры: ширину грыжевых ворот (см), локализацию по классификации Европейского герниологического общества (EHS), наличие потери домена брюшной полости (определяли по данным компьютерной томографии (КТ) как отношение объема грыжевого содержимого к объему брюшной полости $> 20\%$). Указанные характеристики представлены в табл. 1. Статистически значимых различий между группами по этим параметрам не выявлено ($p > 0,05$).

Хирургическая техника

Всем пациентам выполнена открытая задняя сепарационная герниопластика с высвобождением поперечной мышцы живота (transversus abdominis release, TAR) в комбинации с ретромультикулярной установкой полипропиленового имплантата. Термин «комбинированная» отражает сочетание сепарационного компонента (мобилизации мышечно-апоневротических слоев) с протезирующей пластикой. Все вмешательства проводили одной хирургической бригадой по стандартизированному протоколу. Средняя площадь грыжевого дефекта, рассчитанная по данным КТ, составила $150,4 \pm 38,1$ см² (диапазон: 103,0–351,3 см²). Размер имплантата подбирали

индивидуально для полного перекрытия дефекта с захватом не менее 5 см здоровых тканей в каждую сторону.

Формирование групп

В зависимости от послеоперационного протокола реабилитации пациенты были разделены на две группы по 64 человека. В основной группе проводили курс электромиостимуляции (ЭМС), начиная с 10-х суток после операции; в контрольной группе — стандартную реабилитацию без ЭМС.

Обоснование сроков начала и длительности электромиостимуляции

Начало курса ЭМС с 10-х суток после операции было обусловлено тем, что к этому сроку завершается острая фаза послеоперационного воспаления, купируется выраженный болевой синдром и формируется состоятельный послеоперационный рубец, что позволяет безопасно накладывать электроды в проекции прямых мышц живота без риска инфицирования или повреждения тканей. Продолжительность курса в 12 сеансов (4 недели) выбрана на основании ранее опубликованных экспериментальных данных, согласно которым минимальный срок, необходимый для появления клинически значимых изменений нервно-мышечной проводимости под влиянием ЭМС, составляет не менее 10–12 сеансов [6]. Частота процедур (3 сеанса в неделю с интервалом не менее 48 ч) обеспечивает оптимальный баланс между стимулирующим воздействием и временем, необходимым для восстановления мышечных волокон после электрической нагрузки.

Протокол электромиостимуляции

Для проведения ЭМС использовали 6-канальный миостимулятор COMPEX SP-2.0® (Complex Medical SA, Швейцария). Стимуляцию проводили с частотой импульсного тока 5,0–30,0 Гц и длительностью импульса 50,0–100,0 мкс. Курс состоял из 12 сеансов (3 сеанса в неделю, с интервалом не менее 48 ч) продолжительностью 5–10 мин каждый. Процедуру выполняли в положении пациента лежа на спине; в ряде случаев для усиления эффекта пациента просили выполнить легкое сгибание шеи и приведение подбородка к груди для дополнительного напряжения прямых мышц живота (рис.).

Методы оценки

Основным инструментальным методом оценки функционального состояния нервно-мышечного аппарата служила электронейромиография (ЭНМГ) прямых мышц живота, выполненная на четырехканальном аппарате «Synapsis» (ООО НМФ «Нейротех», Россия) со следующими техническими характеристиками: рабочая частота дискретизации — 40,0 кГц, амплитуда стимуляции — 0–100,0 мА, диапазон измерения сигналов — 0,1–200,0 мВ. Анализировали следующие показатели: латентный период (LP, норма 5,0–7,0 мс), отражающий время проведения нервного импульса; амплитуду М-ответа (норма 5,0–10,0 мВ), характеризующую суммарную активность мышечных волокон; показатель индуцированного мышечного сокращения (IMR, норма 50,0–75,0 м/с), оценивающий скорость сокращения мышечных волокон в ответ на

электрический стимул. Параметры регистрировали дважды: исходно (до начала курса ЭМС в основной группе и в сопоставимые сроки в контрольной) и после завершения четырехнедельного курса реабилитации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета StatTech v.4.8.0 (ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Нормально распределенные данные представляли как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD); для их сравнения в двух группах использовали *t*-критерий Стьюдента, для сравнения до и после вмешательства — парный *t*-критерий. Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывали с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха (Q₁–Q₃); для сравнения применяли *U*-критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) и критерий Уилкоксона (для связанных выборок). Категориальные данные представляли в виде абсолютных значений (*n*) и процентов (%). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении электронейромиографии до начала курса электромиостимуляции значения латентного периода в основной и контрольной группах статистически значимо не различались ($p = 0,639$). После завершения курса электромиостимуляции межгрупповые различия стали статистически значимыми ($p = 0,002$) (табл. 1).

Наилучшие значения латентного периода зарегистрированы в группе пациентов, которым проводили послеоперационную ЭМС: медиана латентного периода снизилась с 10,1 мс до 7,9 мс, т. е. на 21,8% ($p < 0,001$). В контрольной группе медиана латентного периода уменьшилась с 9,7 мс до 9,2 мс, что соответствует снижению на 5,2% ($p < 0,001$).

При анализе амплитуды М-ответа не выявлено статистически значимых различий между группами как до начала курса ЭМС ($p = 0,139$), так и после его завершения ($p = 0,295$). Вместе с тем в обеих группах отмечена положительная динамика показателя по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе средняя амплитуда М-ответа через четыре недели после операции составила 8,8 мВ, что на 6,8% выше исходного значения 8,2 мВ ($p < 0,001$). В основной группе амплитуда возросла с 8,4 мВ до 8,9 мВ, т. е. на 5,6% ($p < 0,001$) (табл. 2).

Скорость индуцированного мышечного сокращения не имела статистически значимых межгрупповых различий ни до, ни после курса реабилитации. У 89,1% участников исследования значения этого показателя оставались ниже нормативного порога 50,0 м/с на протяжении всего периода наблюдения. В основной группе зафиксировано минимальное, но статистически значимое увеличение



Рис. Электромиостимуляция мышц передней брюшной стенки (10-е сутки после герниопластики)

скорости индуцированного мышечного сокращения: медиана возросла с 45,0 м/с до 45,4 м/с ($p = 0,049$). В контрольной группе динамика показателя отсутствовала ($p = 0,316$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование продемонстрировало, что послеоперационная ЭМС мышц передней брюшной стенки у пациентов после сепарационной герниопластики статистически значимо улучшает нервно-мышечную проводимость, что наиболее наглядно проявилось в сокращении латентного периода. В основной группе латентный период уменьшился на 21,8%, тогда как в контрольной группе снижение составило лишь 5,2% ($p = 0,002$). Эти данные свидетельствуют о том, что ЭМС ускоряет восстановление физиологической нейромышечной функции в раннем послеоперационном периоде.

Столь выраженное сокращение латентного периода под влиянием ЭМС можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, ритмическая электрическая стимуляция способствует улучшению микроциркуляции в зоне оперативного вмешательства, что ускоряет резорбцию послеоперационного отека и уменьшает компрессию нервных волокон. Во-вторых, пассивное сокращение мышечных волокон под действием электрических импульсов поддерживает активность натрий-калиевых насосов сарколеммы и препятствует развитию денервационной гиперчувствительности. В-третьих, регулярная стимуляция двигательных единиц предотвращает атрофию быстрых мышечных волокон II типа, наиболее уязвимых в условиях послеоперационной иммобилизации.

Таблица 1. Динамика нейрографических значений латентного периода (мс)

| Группа | Этапы наблюдения | | | | <i>p</i> |
|----------|------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------|
| | LP до | | LP после | | |
| | Me | Q ₁ –Q ₃ | Me | Q ₁ –Q ₃ | |
| Без ЭМС | 9,7 | 8,3–12,0 | 9,2 | 8,0–11,3 | < 0,001* |
| ЭМС | 10,1 | 8,2–11,9 | 7,9 | 7,0–9,9 | < 0,001* |
| <i>p</i> | 0,639 | | 0,002* | | – |

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: *U*-критерий Манна–Уитни, критерий Уилкоксона.

Таблица 2. Динамика нейрографических значений амплитуды двигательной реакции мышцы (мВ)

| Группа | Этапы наблюдения | | | | p |
|---------|------------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|----------|
| | М-ответ до | | М-ответ после | | |
| | Me | Q ₁ -Q ₃ | Me | Q ₁ -Q ₃ | |
| Без ЭМС | 8,2 | 7,5-9,1 | 8,8 | 8,0-9,3 | < 0,001* |
| ЭМС | 8,4 | 7,8-9,3 | 8,9 | 8,1-9,8 | < 0,001* |
| p | 0,139 | | 0,295 | | - |

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: U-критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона.

Амплитуда М-ответа улучшилась в обеих группах примерно в равной степени (на 5,6% в основной и на 6,8% в контрольной), что указывает на естественные процессы послеоперационной регенерации мышечной ткани, не зависящие от применения ЭМС. Полученные результаты согласуются с тем, что ЭМС преимущественно влияет на нейрогенные механизмы регуляции мышечной активности, а не на собственно сократительные свойства мышечных волокон [13]. Аналогичные выводы были сделаны другими авторами, показавшими, что после курса ЭМС улучшение показателей нервной-мышечной передачи происходит быстрее, чем нарастание мышечной силы и объема [14].

Скорость индуцированного мышечного сокращения оставалась сниженной у подавляющего большинства пациентов (89,1%), хотя в основной группе было зафиксировано минимальное, но статистически значимое увеличение показателя (с 45,0 до 45,4 м/с, $p = 0,049$). Тот факт, что у большинства пациентов скорость индуцированного мышечного сокращения не достигла нормативных значений даже после завершения курса реабилитации, указывает на глубину послеоперационной мышечной дисфункции и необходимость более длительного восстановительного периода. Вероятно, для нормализации этого параметра требуется более длительный курс реабилитации или комбинация ЭМС с другими методами физической терапии, такими как лечебная физкультура и дыхательная гимнастика. Полученные нами результаты согласуются с данными о том, что применение ЭМС после обширных абдоминальных операций позволило уменьшить потерю мышечной массы на 20–25%, но не обеспечило полного восстановления функциональных показателей в течение четырехнедельного периода наблюдения [15]. Кроме того, наши данные коррелируют с экспериментальными результатами, полученными на модели герниопластики, где было показано, что ЭМС ускоряет восстановление биоэлектрической активности мышц, но для достижения полного функционального восстановления требуются более продолжительные сроки [6].

Клиническая значимость полученных результатов заключается в том, что даже относительно короткий курс ЭМС способен существенно ускорить восстановление нервно-мышечной проводимости, что может способствовать более ранней активизации пациентов, снижению риска формирования патологических двигательных стереотипов

и, в конечном счете, улучшению качества жизни в послеоперационном периоде. Важно отметить, что процедуру ЭМС хорошо переносили пациенты, она не вызывала осложнений и не требовала активного участия со стороны больного, что делает ее особенно ценной в раннем послеоперационном периоде, когда возможности активной физической нагрузки ограничены.

Ограничениями настоящего исследования являются отсутствие слепого дизайна, относительно короткий период наблюдения (четыре недели вмешательства) и отсутствие оценки отдаленных результатов. Кроме того, в работе не изучали клинические исходы, такие как качество жизни и выраженность болевого синдрома, что может стать предметом дальнейших исследований. Перспективным направлением представляются также изучение влияния различных параметров ЭМС (частоты, длительности импульса, интенсивности) на скорость восстановления мышечной функции и разработка индивидуализированных протоколов реабилитации в зависимости от объема хирургического вмешательства и исходных характеристик пациента.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование продемонстрировало значимый положительный эффект послеоперационной ЭМС на восстановление функционального состояния мышц ПБС у пациентов, перенесших открытую сепарационную герниопластику по поводу ПВГ. Анализ ЭНМГ выявил статистически значимое улучшение показателей нервной-мышечной проводимости в группе, получавшей ЭМС, с достоверным сокращением LP на 21,8% по сравнению с исходными значениями (с 10,1 до 7,9 мс; $p < 0,001$). В контрольной группе, не получавшей ЭМС, динамика восстановления LP составила 5,2%. При этом изменения амплитуды М-ответа в обеих группах носили сопоставимый характер, что свидетельствует о естественных процессах послеоперационного восстановления мышечной функции, не зависящих от применения ЭМС. Особый интерес представляет выявленная тенденция к улучшению скорости IMR в группе ЭМС несмотря на то, что абсолютные значения данного показателя оставались ниже нормальных значений. Полученные результаты подтверждают целесообразность включения ЭМС в программы послеоперационной

Таблица 3. Динамика нейрографических значений индуцированного мышечного сокращения (м/с)

| Группа | Этапы наблюдения | | | | p |
|---------|------------------|-----------|------------|-----------|--------|
| | IMR до | | IMR после | | |
| | M ± SD | 95% ДИ | M ± SD | 95% ДИ | |
| Без ЭМС | 45,6 ± 1,9 | 45,1-46,2 | 45,8 ± 2,2 | 45,1-46,4 | 0,316 |
| ЭМС | 45,0 ± 2,0 | 44,6-45,8 | 45,4 ± 2,0 | 44,8-46,0 | 0,049* |
| p | 0,293 | | 0,436 | | - |

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), используемый метод: t-критерий Стьюдента.

реабилитации, что потенциально может способствовать более быстрому восстановлению нервно-мышечной передачи и служить профилактикой длительной мышечной атонии среди пациентов, перенесших герниопластику по поводу ПВГ. Таким образом, ЭМС является перспективным

инструментом послеоперационной реабилитации, однако для оптимизации протоколов требуются дальнейшие исследования с длительным периодом наблюдения и оценкой отдаленных результатов в зависимости от вида герниопластики и прочих параметров пациентов.

Литература

1. Pochhammer J, Ibaldo C, Weller MP, et al. Retromuscular, periprosthetic drainage after hernioplasty with sublay mesh reinforcement in ventral hernias results in less retromuscular fluid collections but longer hospital stay and analgetic use with unclear effect on clinical outcome — a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2024; 409 (1): 334. DOI: 10.1007/s00423-024-03522-6.
2. Serafio-Gómez JL, Aragón-Quintana C, Bustillos-Ponce M, et al. Effective Management of Giant Ventral Hernias: A Comprehensive Approach Combining Preoperative Botulinum Toxin Application, Modified Ramírez's Component Separation, and Rives-Stoppa Hernioplasty. *Cureus.* 2023; 15 (11): e48967. DOI: 10.7759/cureus.48967.
3. Заболотских И. Б., Лебединский К. М., Белкин А. А., Бутров А. В., Кондратьев А. Н., Лубнин А. Ю., и др. Периоперационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (проект клинических рекомендаций ФАР России). Региональная анестезия и лечение острой боли. 2014; 8 (2): 58–75.
4. Daes J, Oma E, Jorgensen LN. Changes in the abdominal wall after anterior, posterior, and combined component separation. *Hernia.* 2022; 26 (1): 17–27. DOI: 10.1007/s10029-021-02535-0.
5. Ciomperlik H, Dhanani NH, Cassata N, et al. Patient quality of life before and after ventral hernia repair. *Surgery.* 2021; 169 (5): 1158–63. DOI: 10.1016/j.surg.2020.11.003.
6. Petrushko SI, Portnyagin EV, Michurov EI, Repina EV, Sagynaliyev AS, Rozhina AV. Reabilitatsiya bol'nykh posle gernioplastiki v rannem posleoperatsionnom periode. *Trudnyi patsient.* 2020; 18 (3): 46–48. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10020.
7. Da Mota Moreira I, Krause A, Memmert D. Effects of electromyostimulation on physiological determinants of endurance-performance in healthy subjects: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2022; 62 (12): 1654–61. DOI: 10.23736/S0022-4707.22.13428-6.
8. Demin NA, Achkasov EE, Karkischenko VN, et al. Possibilities of physical rehabilitation using myostimulation after ventral hernia repair retro-rectus. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2022; 10 (3): 114–24. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-114-124.
9. Ricci PA, Di Thommazo-Luporini L, Santos-de-Araújo AD, et al. Combining Whole-Body Electromyostimulation and Dynamic Exercise After Bariatric Surgery: A Randomized, Double-Blind, and Sham-Controlled Trial. *Obes Surg.* 2025. DOI: 10.1007/s11695-025-08107-w.
10. Christopher AN, Fowler C, Patel V, et al. Bilateral transversus abdominis release: Complex hernia repair without sacrificing quality of life. *Am J Surg.* 2022; 223 (2): 250–6. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.03.020.
11. Cai X, Wang F, Zhu Y, et al. Application of bridging mesh repair in giant ventral incisional hernia. *Updates Surg.* 2024; 76 (6): 2411–20. DOI: 10.1007/s13304-024-01825-3.
12. Thabane L, Hopewell S, Lancaster GA, et al. Methods and processes for development of a CONSORT extension for reporting pilot randomized controlled trials. *Pilot Feasibility Stud.* 2016; 2: 25. DOI: 10.1186/s40814-016-0065-z.
13. Adams V. Electromyostimulation to fight atrophy and to build muscle: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9 (4): 631–4. DOI: 10.1002/jcsm.12332.
14. Moreau D, Dubots P, Boggio V, et al. Effects of electromyostimulation and strength training on muscle soreness, muscle damage and sympathetic activation. *J Sports Sci.* 1995; 13 (2): 95–100. DOI: 10.1080/02640419508732216.
15. Hardy EJ, Hatt J, Doleman B, et al. Post-operative electrical muscle stimulation attenuates loss of muscle mass and function following major abdominal surgery in older adults: a split body randomised control trial. *Age Ageing.* 2022; 51 (10): afac234. DOI: 10.1093/ageing/afac234.

References

1. Pochhammer J, Ibaldo C, Weller MP, et al. Retromuscular, periprosthetic drainage after hernioplasty with sublay mesh reinforcement in ventral hernias results in less retromuscular fluid collections but longer hospital stay and analgetic use with unclear effect on clinical outcome — a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2024; 409 (1): 334. DOI: 10.1007/s00423-024-03522-6.
2. Serafio-Gómez JL, Aragón-Quintana C, Bustillos-Ponce M, et al. Effective Management of Giant Ventral Hernias: A Comprehensive Approach Combining Preoperative Botulinum Toxin Application, Modified Ramírez's Component Separation, and Rives-Stoppa Hernioplasty. *Cureus.* 2023; 15 (11): e48967. DOI: 10.7759/cureus.48967.
3. Zabolotskikh IB, Lebedinskiy KM, Belkin AA, Butrov AV, Kondratev AN, Lubnin AYU, et al. Perioperatsionnoe vedenie patsientov s nervno-myshechnymi zabolovaniyami (proekt klinicheskikh rekomendatsiy FAR Rossii). *Regionamaya anesteziya i lechenie ostroy boli.* 2014; (2): 56-75. DOI: 10.17816/RAOL43254. Russian.
4. Daes J, Oma E, Jorgensen LN. Changes in the abdominal wall after anterior, posterior, and combined component separation. *Hernia.* 2022; 26 (1): 17–27. DOI: 10.1007/s10029-021-02535-0.
5. Ciomperlik H, Dhanani NH, Cassata N, et al. Patient quality of life before and after ventral hernia repair. *Surgery.* 2021; 169 (5): 1158–63. DOI: 10.1016/j.surg.2020.11.003.
6. Petrushko SI, Portnyagin EV, Michurov EI, Repina EV, Sagynaliyev AS, Rozhina AV. Reabilitatsiya bol'nykh posle gernioplastiki v rannem posleoperatsionnom periode. *Trudnyi patsient.* 2020; 18 (3): 46–48. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10020.
7. Da Mota Moreira I, Krause A, Memmert D. Effects of electromyostimulation on physiological determinants of endurance-performance in healthy subjects: a systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2022; 62 (12): 1654–61. DOI: 10.23736/S0022-4707.22.13428-6.
8. Demin NA, Achkasov EE, Karkischenko VN, et al. Possibilities of physical rehabilitation using myostimulation after ventral hernia repair retro-rectus. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2022; 10 (3): 114–24. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-3-114-124.
9. Ricci PA, Di Thommazo-Luporini L, Santos-de-Araújo AD, et al. Combining Whole-Body Electromyostimulation and Dynamic Exercise After Bariatric Surgery: A Randomized, Double-Blind, and Sham-Controlled Trial. *Obes Surg.* 2025. DOI: 10.1007/s11695-025-08107-w.
10. Christopher AN, Fowler C, Patel V, et al. Bilateral transversus abdominis release: Complex hernia repair without sacrificing quality of life. *Am J Surg.* 2022; 223 (2): 250–6. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.03.020.
11. Cai X, Wang F, Zhu Y, et al. Application of bridging mesh repair in giant ventral incisional hernia. *Updates Surg.* 2024; 76 (6): 2411–20. DOI: 10.1007/s13304-024-01825-3.

12. Thabane L, Hopewell S, Lancaster GA, et al. Methods and processes for development of a CONSORT extension for reporting pilot randomized controlled trials. *Pilot Feasibility Stud.* 2016; 2: 25. DOI: 10.1186/s40814-016-0065-z.
13. Adams V. Electromyostimulation to fight atrophy and to build muscle: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9 (4): 631–4. DOI: 10.1002/jcsm.12332.
14. Moreau D, Dubots P, Boggio V, et al. Effects of electromyostimulation and strength training on muscle soreness, muscle damage and sympathetic activation. *J Sports Sci.* 1995; 13 (2): 95–100. DOI: 10.1080/02640419508732216.
15. Hardy EJ, Hatt J, Doleman B, et al. Post-operative electrical muscle stimulation attenuates loss of muscle mass and function following major abdominal surgery in older adults: a split body randomised control trial. *Age Ageing.* 2022; 51 (10): afac234. DOI: 10.1093/ageing/afac234.

РАННЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОН-КИСЛОРОДНОЙ СМЕСИ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

И. М. Дементьев^{1,2}, М. В. Габитов¹✉, С. С. Тимошин², А. Н. Кузовлев¹, О. А. Гребенчиков¹

¹ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

Гипоксическая ишемическая энцефалопатия остается одной из ведущих причин неонатальной смертности и инвалидизации. Экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальных нейропротекторных свойствах ксенона, однако механизмы и выраженность его эффекта изучены недостаточно. Целью работы было оценить нейропротекторные свойства ксенон-кислородной смеси на модели неонатальной ишемии-гипоксии у крыс с использованием МРТ и динамического анализа неврологического статуса. Экспериментальная работа выполнена на крысках линии Wistar ($n = 16$). Неонатальную ишемию-гипоксию моделировали по методу Райса–Вануччи. Через 30 мин после гипоксии животные получали ингаляцию либо азот-кислородной смеси (контроль, $n = 8$), либо ксенон-кислородной смеси 50/50 ($n = 8$) в течение 60 мин. На 7-е сутки проводили МРТ головного мозга. В группе ксенона объем повреждения головного мозга на 7-е сутки был статистически значимо ниже на 25% по сравнению с контролем ($p = 0,001$). Неврологическое развитие оценивали с третьих по 28-е сутки с использованием комплекса поведенческих тестов. Животные группы Хе демонстрировали более раннее формирование хватательных рефлексов передних и задних конечностей ($p = 0,025$ и $p = 0,005$), лучшую постановку задних конечностей и более выраженную реакцию избегания обрыва на 7-е сутки ($p = 0,045$ и $p = 0,03$), а также более сохранную слуховую стартл-реакцию на 14-е сутки ($p = 0,035$). Таким образом, раннее применение ксенон-кислородной смеси после моделирования ишемии-гипоксии оказывает выраженный нейропротекторный эффект у новорожденных крыс, что подтверждается уменьшением объема повреждения головного мозга и улучшением неврологических показателей.

Ключевые слова: ксенон, ксенон-кислородная смесь, гипоксическая ишемическая энцефалопатия, нейропротекция, модель Rice-Vannucci, крысы

Финансирование: работа выполнена по теме НИР «Цитопротекторные эффекты инертных газов для профилактики и лечения органной дисфункции при критических состояниях» (No FGWS - 2025-0015).

Вклад авторов: И. М. Дементьев — проведение модельного эксперимента, анализ и обсуждение результатов, написание рукописи; М. В. Габитов — анализ результатов, статистический анализ, написание и редактирование рукописи, подготовка в печать; С. С. Тимошин — обсуждение результатов и редактирование рукописи; А. Н. Кузовлев — планирование исследования, обсуждение результатов, редактирование рукописи; О. А. Гребенчиков — утверждение дизайна исследования, обсуждение результатов, редактирование рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (протокол № 2/25/5 от 26 марта 2025 г.). Все процедуры с участием животных выполнены в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Отчет о проведенном исследовании подготовлен в соответствии с рекомендациями ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments).

✉ **Для корреспонденции:** Михаил Валерьевич Габитов
ул. Петровка, д. 25, стр. 2, г. Москва, 107031; mgabitov@fnkcr.ru

Статья получена: 25.02.2026 **Статья принята к печати:** 10.03.2026 **Опубликована онлайн:** 17.03.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.009

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

EARLY ADMINISTRATION OF XENON-OXYGEN MIXTURE IN NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Dementev IM^{1,2}, Gabitov MV¹✉, Timoshin SS², Kuzovlev AN¹, Grebenchikov OA¹

¹ Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

² Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Hypoxic-ischemic encephalopathy remains a leading cause of neonatal mortality and disability. Experimental data suggest potential neuroprotective properties of xenon; however, the mechanisms and extent of its effect are not fully understood. The study aimed to evaluate the neuroprotective properties of a xenon-oxygen mixture in a neonatal ischemia-hypoxia rat model using MRI and follow-up neurological assessment. The experiment involved Wistar rat pups ($n = 16$). Neonatal ischemia-hypoxia was induced by the Rice–Vannucci method. Thirty minutes post-hypoxia, animals received the 60-min inhalation of either nitrogen-oxygen (control, $n = 8$), or 50/50 xenon-oxygen mixture ($n = 8$). Brain MRI was performed on day 7. In the xenon group, brain lesion volume was significantly reduced by 25% compared to controls on day 7 ($p = 0.001$). Neurological development was assessed from day 3 to 28 using a combination of behavioral tests. Xenon-treated animals demonstrated earlier formation of forelimb and hindlimb grasping reflexes ($p = 0.025$ and $p = 0.005$), better hindlimb placement and cliff avoidance on day 7 ($p = 0.045$ and $p = 0.03$), and better preserved auditory startle response on day 14 ($p = 0.035$). Thus, early administration of a xenon-oxygen mixture after ischemia-hypoxia exerts pronounced neuroprotection in newborn rats, confirmed by reduced brain damage and improved neurological outcomes.

Keywords: xenon, xenon-oxygen mixture, hypoxic-ischemic encephalopathy, neuroprotection, Rice–Vannucci model, rats

Funding: the work was carried out under the research project "Cytoprotective Effects of Inert Gases for the Prevention and Treatment of Organ Dysfunction in Critical Conditions" (No. FGWS-2025-0015).

Author contribution: Dementev IM — conducting the model experiment, analysis and discussion of results, manuscript writing; Gabitov MV — analysis of results, statistical analysis, manuscript writing and editing; Timoshin SS — discussion of results and manuscript editing; Kuzovlev AN — study planning, discussion of results, manuscript editing; Grebenchikov OA — approval of the study design, discussion of results, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation (Protocol No. 2/25/5 dated March 26, 2025). All animal procedures were performed in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986). The report of the study was prepared in accordance with the ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) guidelines.

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail V. Gabitov
Petrovka 25, str. 2, Moscow, 107031, mgabitov@fnkcr.ru

Received: 25.02.2026 **Accepted:** 10.03.2026 **Published online:** 17.03.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.009

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Под термином «гипоксическая ишемическая энцефалопатия» понимают острое повреждение структур головного мозга, вызванное перенесенной асфиксией в родах. Статистика заболеваемости в мире варьирует от 1 до 3 случаев на 1000 живорождений в развитых странах, при этом в государствах с ограниченными ресурсами цифры могут быть в 10 раз выше [1, 2]. В Российской Федерации этот показатель составляет 13,3 на 1000 новорожденных детей [3].

Патогенез гипоксической ишемической энцефалопатии инициируется снижением церебральной перфузии, ведущим к гипоксии, ишемии и энергодефициту, а тяжесть неврологических исходов коррелирует с гестационным возрастом и локализацией повреждения [4]. Окислительный стресс, нейровоспаление, эксайтотоксичность, апоптоз и некроз клеток представляют собой ключевые звенья сложных патофизиологических каскадов, индуцированных в головном мозге. Тем не менее точные патофизиологические механизмы развития гипоксической ишемической энцефалопатии изучены недостаточно [5, 6].

На сегодняшний день единственным доказанным методом нейропротекции при гипоксической ишемической энцефалопатии является терапевтическая гипотермия [7–10]. Однако ее эффективность остается ограниченной, так как она лишь частично снижает риск смертности и инвалидизации [11–13]. Это стимулирует активный поиск новых терапевтических стратегий, способных потенцировать эффекты гипотермии или обладающих самостоятельным нейропротекторным действием.

Одним из перспективных направлений является использование благородных газов, которые, согласно экспериментальным данным, обладают фармакологической активностью [14–16]. Особый интерес представляет ксенон, его нейропротективные свойства продемонстрированы в различных моделях повреждения головного мозга [17]. Однако результаты клинических исследований, таких как международное исследование TOBY-Xe, не выявили значимого улучшения исходов при добавлении ксенона к гипотермии у доношенных новорожденных [18, 19]. Это не свидетельствует об отсутствии потенциала ксенона, а скорее указывает на необходимость более глубокого доклинического изучения механизмов его действия, режимов дозирования и отсроченных эффектов. В частности, требует уточнения способность ксенона влиять на функциональное созревание мозга в постгипоксическом периоде, что может быть оценено в экспериментальных моделях с помощью длительного нейроповеденческого тестирования и методов нейровизуализации.

Цель исследования — изучить нейропротекторные свойства ксенон-кислородной смеси на модели неонатальной ишемии-гипоксии у крыс с оценкой объема повреждения головного мозга и некоторых показателей неврологического статуса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа выполнена на крысках линии Wistar обоих полов массой 25–30 г ($n = 16$). Распределение животных на группы осуществляли методом простой рандомизации при помощи генератора случайных чисел. Из исследования исключали животных, у которых на исходном этапе по результатам стандартного осмотра и оценки поведения выявлялись признаки заболевания, а также особи, погибшие вследствие осложнений анестезии или хирургического вмешательства. Критериями для гуманного выведения из эксперимента служили

следующие данные: инфицирование послеоперационной раны, отсутствие стартл-рефлекса, снижение массы тела более чем на 20% за сутки, проявления аутоагрессии, невозможность самостоятельного приема пищи и воды спустя 24 ч после индукции ишемии-гипоксии.

Дизайн исследования предусматривал формирование двух экспериментальных серий. Контрольная группа (группа К, $n = 8$) — через 30 мин после моделирования ишемии-гипоксии животные были подвергнуты ингаляции азот-кислородной смеси (азот 50% / кислород 50%; ИнертГазМедикал, Россия) в течение 60 мин. Экспериментальная группа (группа Хе, $n = 8$) — через 30 мин после моделирования ишемии-гипоксии животные получали ксенон-кислородную смесь («КсенОнокс 50», ксенон 50% / кислород 50%; № регистрационного удостоверения ЛП-006493, ИнертГазМедикал, Россия) в течение 60 мин. Эвтаназию лабораторных животных выполняли после завершения экспериментальной работы методом передозировки анестетика.

Неонатальную ишемию-гипоксию воспроизводили по модели Райса–Вануччи [20]. Анестезию осуществляли изофлураном (индукция 3%, поддержание 1,5–2% в 100% O_2) на термостолке (36 °С). Контроль глубины наркоза проводили по отсутствию корнеального и межпальцевого рефлексов. После микрохирургического выделения левой общей сонной артерии и ее лигирования убеждались в отсутствии дистальной пульсации, рану ушивали. Крысят помещали в термостат (36 °С, 60 мин), затем в мультигазовый инкубатор с гипоксической смесью (8% O_2 / 92% N_2) на 90 мин с мониторингом температуры и визуальным контролем.

Через 30 мин после завершения индукции гипоксии, в течение которых животные имели доступ к матери, крысят помещали в камеру на 60 мин для ингаляции контрольной или экспериментальной газовой смесью. Подачу (N_2/O_2 50/50 или «КсенОкс 50») осуществляли непрерывно со скоростью 0,5–1 л/мин. Внутри камеры поддерживали температуру 36 °С и относительную влажность 40–60%. Одновременно в камере находилось не более пяти крысят; на дно помещали слой древесного подстила для абсорбции биологических жидкостей. Контур оснащали влагопоглотителем (силикагель) и адсорбером CO_2 (натронная известь), рециркуляцию обеспечивали вентилятором. По окончании экспозиции оценивали уровень бодрствования и двигательную активность животных.

Неврологический статус

Оценку неврологического развития новорожденных крысят проводили с использованием 8 поведенческих тестов, начиная с третьего постнатального дня, следуя ранее описанным протоколам [21–23].

Хватательный рефлекс передних конечностей начинали оценивать с третьего дня жизни: тупой стержень при легком надавливании прикладывали к ладонной поверхности передней лапы, что в норме вызывало сгибание пальцев и захват. Рефлекс считали окончательно сформированным при стабильном схватывании обеими передними лапами в течение двух последовательных дней. Оценку проводили по трехбалльной шкале, где 0 баллов соответствовали отсутствию рефлекса, 1 балл — захвату одной передней конечностью (с указанием стороны), а 2 балла — захвату обеими передними конечностями. Аналогичным образом, начиная с третьего дня, оценивали хватательный рефлекс

задних конечностей, используя ту же методику и шкалу: 0 баллов — отсутствие захвата, 1 балл — захват одной задней конечностью, 2 балла — захват обеими задними конечностями.

Рефлекс переворачивания также тестировали с третьего дня: крысенка фиксировали в положении на спине с выпрямленными конечностями, после чего отпускали, фиксируя время до полного переворота. Максимально допустимое время для завершения реакции составляло 15 с. Отсутствие переворота в течение этого времени оценивали в 0 баллов, переворот на бок (с указанием стороны) или принятие неправильной позы — в 1 балл, а полный переворот с принятием физиологически правильного положения (опора на все четыре лапы) — в 2 балла.

С четвертого дня жизни начинали оценку рефлекса постановки задних конечностей: крысенка удерживали вертикально за туловище и тыльной стороной задней лапы прикасались к краю твердой поверхности. В норме животное отдергивало лапу и ставило ее на поверхность. Отсутствие реакции оценивали в 0 баллов, постановку одной конечности (с указанием стороны) — в 1 балл, а постановку обеих конечностей — в 2 балла.

Реакцию избегания края, также оцениваемую с четвертого дня, проверяли, помещая крысенка передними лапами и мордой за край горизонтальной поверхности; под краем размещали мягкую подложку для предотвращения травмы при падении. Рефлекторное избегание проявлялось в отворачивании от края. Отсутствие движений или падение оценивали в 0 баллов, попытку уйти от края со свисающими конечностями — в 1 балл, а полное отступление от края — в 2 балла.

Начиная с десятого дня, оценивали слуховую стартл-реакцию: громкий звуковой сигнал подавали непосредственно над животным. Наличие резкого движения или вздрагивания расценивали как положительную реакцию и оценивали в 1 балл, отсутствие реакции — в 0 баллов.

С двенадцатого дня жизни оценивали характер позы при движении на скользкой поверхности. Незрелую позу (волочение брюшка, перпендикулярное положение конечностей относительно тела) оценивали в 1 балл, зрелую (приподнятое брюшко, параллельное положение конечностей) — в 2 балла; отсутствие движения соответствовало 0 баллов. В этом же возрасте, с двенадцатого дня, регистрировали открытие глаз: сомкнутые веки соответствовали 0 баллов, открытие одного глаза (с указанием стороны) — 1 баллу, открытие обоих глаз — 2 баллам.

Оценку сенсомоторной функции конечностей проводили с использованием теста «Постановка конечности на опору». После трех дней адаптации к рукам животные выполняли семь проб, направленных на оценку сенсомоторной интеграции конечностей. Пробы включали поочередное смещение передних и задних лап с края стола в разных позициях (с визуальным контролем, латерально, при подталкивании туловища к краю, а также при опускании за хвост к поверхности). Выполнение каждой пробы оценивали по трехбалльной шкале: 2 балла — нормальное выполнение, 1 балл — замедленное или неполное, 0 баллов — отсутствие реакции.

Магнитно-резонансная томография

На 7-е сутки после моделирования ишемии-гипоксии выполняли МРТ-исследование животных *in vivo* на

томографе с индукцией магнитного поля 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30; Bruker, Германия). Анестезию осуществляли изофлураном в концентрации 1,5–2%, после чего животное помещали в систему фиксации со стереотаксическим устройством и терморегуляцией. Использовали стандартный протокол исследования головного мозга, включающий получение T2-взвешенных изображений. Для передачи радиочастотного сигнала применяли линейный трансмиттер с внутренним диаметром 72 мм, для детекции сигнала — поверхностную приемную катушку для мозга крысы. RARE — последовательность на основе спинового эха с параметрами: TR = 6000 мс, TE = 63,9 мс, толщина среза — 0,8 мм с шагом 0,8 мм, размер матрицы — 256 × 384, разрешение — 0,164 × 0,164 мм/пиксел. Общее время сканирования одного животного составляло около 30 мин.

Степень повреждения головного мозга оценивали путем планиметрического анализа МР-изображений с последующим вычислением объема поврежденной ткани. На серии МРТ-изображений с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, США) рассчитывали площадь повреждения (в мм²) для каждого среза. Для этого выделяли площади интактной ткани здорового (S₁) и поврежденного (S₂) полушарий и вычисляли площадь повреждения на срезе по формуле: $\Sigma S = S_1 - S_2$, где ΣS — площадь повреждения на одном срезе (мм²) [24]. Объем повреждения головного мозга рассчитывали по формуле: $V = \Sigma S_n \times d$, где d — толщина среза (0,8 мм), ΣS_n — сумма площадей повреждения на всех срезах (мм²).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием SPSS Statistics 28.0.1 и GraphPad Prism 10.4.2. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку показатели имели порядковую шкалу и распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала — Me (Q₁; Q₃). Сравнение групп выполняли с использованием U-теста Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне $p < 0,05$. Для минимизации систематической ошибки исследователь, проводивший МРТ и оценивавший неврологический статус животных в поведенческих тестах, работал в условиях ослепления и не был осведомлен о распределении крысят по группам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным МРТ-исследования, проведенного на 7-е сутки, в группе животных, получавших ксенон-кислородную смесь, наблюдалось статистически значимое уменьшение объема повреждения головного мозга. Этот показатель был на 25% ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,001$; рисунок).

Анализ неврологического статуса позволил выявить статистически значимое ускорение формирования рефлексов у крысят группы Хе. На 3-и сутки медиана оценки хватательного рефлекса передних конечностей в данной группе была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,025$; таблица), что свидетельствует о выраженном нейропротекторном эффекте ксенон-кислородной смеси в отношении моторных функций. Аналогичная, еще более выраженная динамика наблюдалась для рефлекса задних конечностей

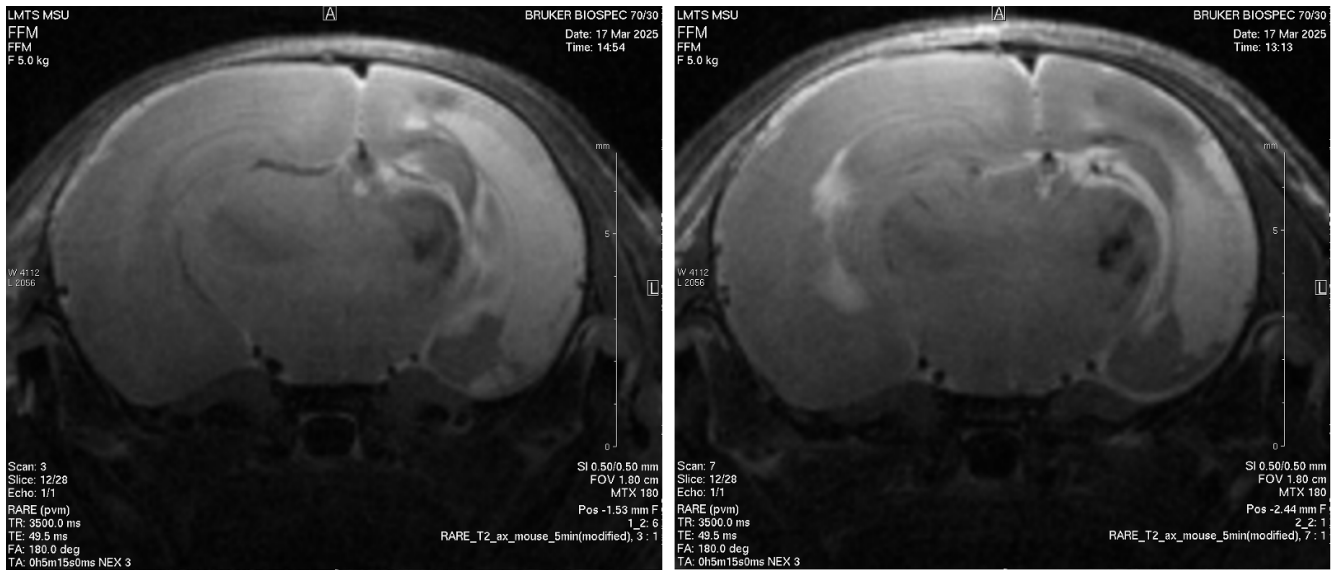


Рис. МР-изображения головного мозга животных на 7-е сутки. Группа К — слева, группа Хе — справа

($p = 0,005$). В тесте на исправляющий рефлекс статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p = 0,190$).

На 7-е сутки животные группы Хе статистически значимо лучше выполняли тест постановки задних конечностей ($p = 0,045$), а также демонстрировали более выраженную реакцию избегания обрыва по сравнению с контролем ($p = 0,030$).

К 14-м суткам у крысят, получавших ксенон-кислородную смесь, регистрировалась статистически значимо более сохранная реакция испуга на звук ($p = 0,035$). Сроки открытия глаз статистически значимо не различались между группами ($p = 0,100$).

На 28-е сутки при оценке сенсомоторной интеграции по тесту «Постановка конечности на опору» статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,080$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в ходе исследования данные демонстрируют, что ингаляция ксенон-кислородной смеси (50% Хе / 50% O_2) в раннем восстановительном периоде после ишемии-гипоксии оказывает выраженное нейропротекторное действие у крысят на модели Райса–Вануччи. Ключевым результатом работы стало статистически значимое уменьшение объема повреждения головного мозга на 25% в группе Хе по данным МРТ на 7-е сутки. Этот результат согласуется с выводами недавнего крупного систематического обзора и метаанализа, где было показано, что ксенон снижает неврологический дефицит в

среднем на 39,7% в доклинических моделях гипоксической ишемической энцефалопатии у мышей, крыс и свиней [25]. Наше исследование подтверждает, что даже однократное 60-минутное применение ксенона способно статистически значимо ограничить формирование инфаркта мозга, что визуализируется на T2-взвешенных изображениях.

Положительная динамика, зафиксированная в поведенческих тестах, подтверждает морфологические данные и имеет четкую временную логику. Улучшение хватательных рефлексов и теста постановки конечностей на 3–7 сутки указывает на то, что ксенон способствует сохранению сенсомоторных проводящих путей и корковых центров, отвечающих за эти рефлексы. Это критически важно, так как именно двигательные нарушения лежат в основе таких тяжелых исходов гипоксической ишемической энцефалопатии, как детский церебральный паралич. Сохранная реакция испуга на звук на 14-е сутки свидетельствует о лучшем функциональном состоянии слуховых анализаторов и ствола мозга, что перекликается с данными упомянутого выше обзора, где авторы отмечают способность ксенона снижать апоптоз и модулировать нейровоспаление [25]. Отсутствие статистически значимых различий в тесте «Постановка конечности на опору» на 28-е сутки, вероятно, связано с ограниченным объемом выборки и высокой вариабельностью, обусловленной компенсаторными возможностями незрелого мозга.

Полученные нами результаты хорошо вписываются в современные представления о механизмах действия ксенона. Нейропротекция ксенона опосредована не только антагонизмом к NMDA-рецепторам, но и плейотропными

Таблица. Показатели неврологического дефицита у крысят в группах К и Хе

| Сутки | Тест | Группа К (n = 8) | Группа Хе (n = 8) | p-value |
|-------|---|------------------|-------------------|---------|
| 3 | Хватательный рефлекс передних конечностей | 1 [0; 1] | 1,5 [1; 2] | 0,025 |
| | Хватательный рефлекс задних конечностей | 1 [1; 1] | 1,5 [1; 2] | 0,005 |
| | Исправляющий рефлекс | 1 [0; 1] | 1 [1; 2] | 0,19 |
| 7 | Постановка задних конечностей | 0,5 [0; 1] | 1,5 [1; 2] | 0,045 |
| | Реакция избегания обрыва | 1 [0; 1] | 1 [1; 2] | 0,03 |
| 14 | Реакция испуга на звук | 1 [0; 1] | 1 [1; 2] | 0,035 |
| | Открытие глаз | 1 [1; 2] | 1 [1; 2] | 0,1 |
| 28 | Постановка конечности на опору | 12 [8; 13] | 13 [12; 13,5] | 0,08 |

эффектами: активацией двухпортовых калиевых каналов, модуляцией AMPA-рецепторов и, что особенно важно для неонатального мозга, антиапоптотическим действием [26]. Показано, что ксенон уменьшает гибель нейронов и подавляет хроническое нейровоспаление [27, 28]. Улучшение неврологических исходов в нашем эксперименте, вероятно, является следствием именно такого комплексного воздействия: ограничения первичного повреждения и создания более благоприятных условий для постнатального созревания мозга.

Наши доклинические данные приобретают особую значимость в свете результатов клинических исследований, таких как TOBY-Xe. В том исследовании добавление ксенона к гипотермии у новорожденных не привело к улучшению исходов, что авторы связывают в том числе с поздним началом терапии. В нашей работе ксенон вводился строго через 30 мин после гипоксии, что подчеркивает критическую важность терапевтического окна. По другим данным, максимальная эффективность ксенона также достигается при начале терапии в первые часы после инсульта [25].

Таким образом, применение ксенон-кислородной смеси после моделирования неонатальной ишемии-гипоксии обеспечило нейропротекторный эффект у новорожденных крыс, что позволяет считать цель исследования достигнутой. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Эксперименты проводили на животных в отсутствие терапевтической

гипотермии — обязательного компонента современной клинической практики. Кроме того, период наблюдения, составивший 28 суток, не эквивалентен полному жизненному циклу, что оставляет открытым вопрос о долгосрочной эффективности препарата.

ВЫВОДЫ

Применение ксенон-кислородной смеси (ксенон 50% / кислород 50%) в раннем периоде неонатальной ишемии-гипоксии обеспечивает выраженный нейропротекторный эффект у новорожденных крыс линии Wistar, что подтверждается статистически значимым уменьшением объема повреждения головного мозга на 25% по данным МРТ на 7-е сутки. Ксенон-кислородная смесь способствует ускорению постнатального функционального созревания центральной нервной системы: в группе Xe зарегистрированы более раннее формирование хватательных рефлексов, улучшение сенсомоторных реакций и сохранность слуховой стартл-реакции. Полученные данные подтверждают решающую роль раннего начала терапии в пределах терапевтического окна и обосновывают необходимость дальнейшего изучения оптимальных режимов дозирования ксенона, а также его потенциального синергизма с терапевтической гипотермией для оптимизации лечения гипоксической ишемической энцефалопатии у новорожденных.

Литература

1. Ranjan AK, Gulati A. Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12: 6653.
2. Bruschetini M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8 (8): CD013202.
3. Ионов О. В., Балашова Е. Н., Дегтярев Д. Н., Буров А. А., Горев В. В., Горелик К. Д. и др. Клинические рекомендации «Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах». М.: Российское общество неонатологов, АСПМ, 2025; 72 с.
4. Modisett AK, Patel RM, Jernigan SM, Figueroa J, Sewell EK, Hamrick SEG. Patterns of acute kidney and hepatic injury and association with adverse outcomes in infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2022; 42 (1): 1361–7.
5. Yang M, Wang K, Liu B, Shen Y, Liu G. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Pathogenesis and Promising Therapies. *Molecular Neurobiology*. 2024; (62): 2105–22.
6. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta C, Spadaro S et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*. 2020; 120: 277–88.
7. Эльдаров Ч. М., Стародубцева Н. Л., Шевцова Ю. А., Горюнов К. В., Ионов О. В., Силачев Д. Н. Оценка эффекта гипотермии после моделированной ишемической гипоксической энцефалопатии по метаболиту крови. *Вестник РГМУ*. 2024; 6: 144–51.
8. Acun C, Lavu R, Liu W, Nicoletti N, Ramsey J, Aly H. Therapeutic hypothermia in mild hypoxic ischemic encephalopathy: A clinical dilemma with uncertain long-term outcomes. *Early Hum Dev*. 2026; 212: 106427.
9. Задворнов А. А., Григорьев Е. В. Целевое управление температурой у новорожденных при проведении общей терапевтической гипотермии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (3) 55–57.
10. Бутров А. В., Торосян Б. Д., Чебоксаров Д. В., Махмутова Г. Р. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2019; 2: 75–81.
11. Rodríguez M, Valez V, Cimarra C, Blasina F, Radi R. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Mitochondrial Dysfunction: Facts, Unknowns, and Challenges. *Antioxidants Redox Signaling*. 2020; 33 (4): 247–62.
12. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha KA, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2021; 16 (2): e0247229.
13. Caramelo I, Coelho M, Rosado M, Cardoso CMP, Dinis A, Duarte CB, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *World J Pediatr*. 2023; 19: 505–48.
14. Беда Е. Е., Габитов М. В., Редкин И. В., Крюков И. А., Гребенчиков О. А. Влияние ксенона на содержание ГСК-3β, NF-κB и Nrf2 в головном мозге крыс (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2025; 21 (3): 26–31.
15. Антонова В. В., Куйдин Д. В., Габитов М. В., Крюков И. А., Редкин И. В., Черпаков Р. А. и др. Влияние криптон-кислородной смеси на неврологический статус крыс после моделирования открытой ЧМТ. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69 (4): 79–88.
16. Боева Е. А., Гребенчиков О. А. Органопротективные свойства аргона (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (5): 44–59.
17. Maze M, Laitio T. Neuroprotective properties of xenon. *Mol Neurobiol*. 2020; 57: 118–24.
18. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A. et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (2): 145–53.
19. Azzopardi D, Chew AT, Deierl A, Huertas A, Robertson NJ, Tusor

- N et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. *EBioMedicine*. 2019; 47: 484–91.
20. Vannucci SJ, Back SA. The Vannucci Model of Hypoxic-Ischemic Injury in the Neonatal Rodent: 40 years Later. *Dev Neurosci*. 2022; 44 (4–5): 186–93.
 21. Penny TR, Oorschot DE, Reynolds ML, Waldvogel HJ, Faull RLM, Ozanne SE et al. Optimization of behavioral testing in a long-term rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci*. 2021; 43 (5): 281–94.
 22. Kumar AJ, Gomez MS, Santos FP, Almeida RS, Ferreira TB, Carvalho SM et al. Sensorimotor development and neurological reflex assessment in neonatal Wistar rats subjected to anoxia. *Dev Psychobiol*. 2022; 64 (8): e22291.
 23. Schallert T, Fleming S, Leasure J, Tillerson J, Bland S. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 777–87.
 24. Silachev DN, Uchevatkin AA, Pirogov YA, Zorov DB, Isaev NK. Comparative Evaluation of Two Methods for Studies of Experimental Focal Ischemia: Magnetic Resonance Tomography and Triphenyltetrazoleum Detection of Brain Injuries. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 147: 269–72.
 25. Barros M, Liang M, Iannucci N, Dickinson R. Xenon and Argon as Neuroprotective Treatments for Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg*. 2025; 141 (2): 327–42.
 26. McGuigan S, Marie DJ, O'Bryan LJ, Flores FJ, Evered L, Silbert B et al. The cellular mechanisms associated with the anesthetic and neuroprotective properties of xenon: a systematic review of the preclinical literature. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1225191.
 27. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, Sanders RD et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol*. 2005; 58 (2): 182–93.
 28. Campos-Pires R, Onggradito H, Ujvari E, Karimi S, Valeo F, Aldhoun J et al. Xenon treatment after severe traumatic brain injury improves locomotor outcome, reduces acute neuronal loss and enhances early beneficial neuroinflammation: a randomized, blinded, controlled animal study. *Crit Care*. 2020; 24: 667.

References

1. Ranjan AK, Gulati A. Advances in Therapies to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12: 6653.
2. Bruschetti M, Romantsik O, Moreira A, Ley D, Thébaud B. Stem cell-based interventions for the prevention of morbidity and mortality following hypoxic-ischaemic encephalopathy in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8 (8): CD013202.
3. Ionov OV, Balashova EN, Degtyarev DN, Burov AA, Gorev VV, Gorelik KD i dr. Klinicheskie rekomendacii «Gipoksicheskaya ishemičeskaya encefalopatiya novorozhdennogo vsledstvie perenesennoj asfiksii pri rodah». M.: Rossijskoe obshchestvo neonatologov, ASPM, 2025; 72 s. Russian.
4. Modisett AK, Patel RM, Jernigan SM, Figueroa J, Sewell EK, Hamrick SEG. Patterns of acute kidney and hepatic injury and association with adverse outcomes in infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol*. 2022; 42 (1): 1361–7.
5. Yang M, Wang K, Liu B, Shen Y, Liu G. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Pathogenesis and Promising Therapies. *Molecular Neurobiology*. 2024; (62): 2105–22.
6. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta C, Spadaro S et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*. 2020; 120: 277–88.
7. Eldarov ChM, Starodubceva NL, Shevcova YuA, Goryunov KV, Ionov OV, Silachev DN. Ocenka efekta gipotermii posle modelirovannoj ishemičeskoj gipoksicheskoj encefalopatii po metabolomu krovi. *Vestnik RGMU*. 2024; 6: 144–51. Russian.
8. Acun C, Lavu R, Liu W, Nicoletti N, Ramsey J, Aly H. Therapeutic hypothermia in mild hypoxic ischemic encephalopathy: A clinical dilemma with uncertain long-term outcomes. *Early Hum Dev*. 2026; 212: 106427.
9. Zadvornov AA, Grigorev EV. Celevoe upravlenie temperaturōi u novorozhdennyh pri provedenii obshčeĭ terapevtičeskoĭ gipotermii. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2022; (3) 55–57. Russian.
10. Butrov AV, Torosyan BD, Cheboksarov DV, Mahmutova GR. Terapevtičeskaya gipotermiya pri porazheniyah golovnogogo mozga razlichnogo geneza. *Vestnik intensivnoj terapii imeni AI Saltanova*. 2019; 2: 75–81. Russian.
11. Rodríguez M, Valez V, Cimarra C, Blasina F, Radi R. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Mitochondrial Dysfunction: Facts, Unknowns, and Challenges. *Antioxidants Redox Signaling*. 2020; 33 (4): 247–62.
12. Abate BB, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha KA, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2021; 16 (2): e0247229.
13. Caramelo I, Coelho M, Rosado M, Cardoso CMP, Dinis A, Duarte CB, et al. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *World J Pediatr*. 2023; 19: 505–48.
14. Beda EE, Gabitov MV, Redkin IV, Kryukov IA, Grebenchikov OA. Vliyanie ksenona na sodержanie GSK-3 β , NF- κ B i Nrf2 v golovnom mozge krys (eksperimental'noe issledovanie). *Obshchaya reanimatologiya*. 2025; 21 (3): 26–31. Russian.
15. Antonova VV, Kujdin DV, Gabitov MV, Kryukov IA, Redkin IV, Cherpakov RA i dr. Vliyanie kripton-kislorodnoj smesi na nevrologicheskij status krys posle modelirovaniya otkrytoj CHMT. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2025; 69 (4): 79–88. Russian.
16. Boeva EA, Grebenchikov OA. Organoprotektivnye svoystva argona (obzor). *Obshchaya reanimatologiya*. 2022; 18 (5): 44–59. Russian.
17. Maze M, Laitio T. Neuroprotective properties of xenon. *Mol Neurobiol*. 2020; 57: 118–24.
18. Azzopardi D, Robertson NJ, Bainbridge A, Cady E, Charles-Edwards G, Deierl A. et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (2): 145–53.
19. Azzopardi D, Chew AT, Deierl A, Huertas A, Robertson NJ, Tumor N et al. Prospective qualification of early cerebral biomarkers in a randomised trial of treatment with xenon combined with moderate hypothermia after birth asphyxia. *EBioMedicine*. 2019; 47: 484–91.
20. Vannucci SJ, Back SA. The Vannucci Model of Hypoxic-Ischemic Injury in the Neonatal Rodent: 40 years Later. *Dev Neurosci*. 2022; 44 (4–5): 186–93.
21. Penny TR, Oorschot DE, Reynolds ML, Waldvogel HJ, Faull RLM, Ozanne SE et al. Optimization of behavioral testing in a long-term rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci*. 2021; 43 (5): 281–94.
22. Kumar AJ, Gomez MS, Santos FP, Almeida RS, Ferreira TB, Carvalho SM et al. Sensorimotor development and neurological reflex assessment in neonatal Wistar rats subjected to anoxia. *Dev Psychobiol*. 2022; 64 (8): e22291.
23. Schallert T, Fleming S, Leasure J, Tillerson J, Bland S. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 777–87.
24. Silachev DN, Uchevatkin AA, Pirogov YA, Zorov DB, Isaev NK. Comparative Evaluation of Two Methods for Studies of Experimental Focal Ischemia: Magnetic Resonance Tomography and Triphenyltetrazoleum Detection of Brain Injuries. *Bull Exp Biol Med*. 2009; 147: 269–72.
25. Barros M, Liang M, Iannucci N, Dickinson R. Xenon and Argon as Neuroprotective Treatments for Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain

- Injury: A Preclinical Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2025; 141 (2): 327–42.
26. McGuigan S, Marie DJ, O'Bryan LJ, Flores FJ, Evered L, Silbert B et al. The cellular mechanisms associated with the anesthetic and neuroprotective properties of xenon: a systematic review of the preclinical literature. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1225191.
27. Ma D, Hossain M, Chow A, Arshad M, Battson RM, Sanders RD et al. Xenon and hypothermia combine to provide neuroprotection from neonatal asphyxia. *Ann Neurol.* 2005; 58 (2): 182–93.
28. Campos-Pires R, Onggradito H, Ujvari E, Karimi S, Valeo F, Aldhoun J et al. Xenon treatment after severe traumatic brain injury improves locomotor outcome, reduces acute neuronal loss and enhances early beneficial neuroinflammation: a randomized, blinded, controlled animal study. *Crit Care.* 2020; 24: 667.

БИОМЕХАНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТОДА ШИНИРОВАНИЯ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ В ПРЕДЕЛАХ ЗУБНОГО РЯДА

Х. М. Дарауше¹, Р. В. Меллин², Е. А. Акулиничев¹, Д. А. Моисеев³✉, О. В. Снежко⁴, И. С. Копецкий³, Ю. Л. Васильев¹

¹ Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Россия

⁴ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Лечение переломов нижней челюсти остается актуальной проблемой челюстно-лицевой хирургии. В исследовании представлен новый метод одночелюстного шинирования (патент РФ №2735258) для иммобилизации отломков при переломах в пределах зубного ряда. Для оценки его биомеханической эффективности использовали математическое моделирование методом конечных элементов (МКЭ) на основе компьютерной томографии одного добровольца. Построена трехмерная модель нижней челюсти с фиксирующей конструкцией и импактором, имитирующим жевательную нагрузку до 50 Н. Результаты моделирования показали, что относительное смещение между отломками составляет около 25 мкм, что сопоставимо с данными литературы по остеосинтезу двумя титановыми пластинами. Максимальные эквивалентные напряжения в металлической шине достигают 100 МПа, в каппе — до 3 МПа. Разработанный метод обеспечивает стабильную фиксацию без вовлечения верхней челюсти. Анализ выполнен на единственной модели без экспериментальной валидации, что требует подтверждения в дальнейших работах. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о перспективности метода как альтернативы существующим способам иммобилизации.

Ключевые слова: перелом нижней челюсти, иммобилизация отломков, метод конечных элементов, одночелюстное шинирование, биомеханика

Вклад авторов: Х. М. Дарауше, Р. В. Меллин, Е. А. Акулиничев — проведение исследования; Х. М. Дарауше, Р. В. Меллин — анализ данных; Х. М. Дарауше, Р. В. Меллин, Е. А. Акулиничев, Д. А. Моисеев, О. В. Снежко — написание статьи; И. С. Копецкий, Ю. Л. Васильев, Д. А. Моисеев — редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол № 16-24 от 20 июня 2024 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Денис Александрович Моисеев
ул. Островитянова, д. 1, с. 9, г. Москва, 117997, Россия; moiseev_da@rsmu.ru

Статья получена: 03.03.2026 **Статья принята к печати:** 13.04.2026 **Опубликована онлайн:** 23.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.015

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

BIOMECHANICAL EVALUATION OF MANDIBULAR SPLINTING METHOD FOR FRACTURES WITHIN THE DENTAL ARCH

Darawsheh HM¹, Mellin RV², Akulinichev EA¹, Moiseev DA³✉, Snezhko OV⁴, Kopetskiy IS³, Vasiliev YuL¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

⁴ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Treatment of mandibular fractures remains a pressing issue in maxillofacial surgery. This paper presents a novel single-jaw splinting technique (RF patent No. 2735258) for the immobilization of bone fragments in fractures located within the dental arch. Mathematical modeling using the finite element method (FEM), based on computed tomography data from one volunteer, was performed to assess its biomechanical efficiency. A 3D model of the mandible with the fixation construct and an indenter (simulating occlusal load up to 50 N) was constructed. The modeling results showed that the relative movement between the fragments was approximately 25 μm, which is comparable with literature data for two-titanium-plate osteosynthesis. The maximum equivalent stress values in the metal splint reached 100 MPa, and in the splint these reached 3 MPa. The developed method ensures stable fixation without involvement of the maxilla. The analysis involved only a single model and no experimental validation; therefore, confirmation in further research is required. Nevertheless, the obtained data suggest that the method is promising as an alternative to existing immobilization techniques.

Keywords: mandibular fracture, bone fragment immobilization, finite element method, single-jaw splinting, biomechanics

Author contribution: Darawsheh HM, Mellin RV, Akulinichev EA — research procedure; Darawsheh HM, Mellin RV — data analysis; Darawsheh HM, Mellin RV, Akulinichev EA, Moiseev DA, Snezhko OV — manuscript writing; Kopetskiy IS, Vasiliev YuL, Moiseev DA — manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the ethics committee of the Sechenov First Moscow State Medical University (protocol No. 16–24 dated 20 June 2024).

✉ **Correspondence should be addressed:** Denis A. Moiseev
Ostrovityanova 1, str. 9, Moscow, 117997, Russia; moiseev_da@rsmu.ru

Received: 03.03.2026 **Accepted:** 13.04.2026 **Published online:** 23.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.015

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Переломы нижней челюсти занимают особое место в челюстно-лицевой хирургии во всех странах мира и являются одним из наиболее распространенных повреждений челюсти [1]. Лечение переломов нижней челюсти должно быть направлено на сохранение целостности анатомической структуры и фиксации костных фрагментов в неподвижном состоянии до их заращения, сопоставление правильного окклюзионного отношения и сохранение пропорции нижней трети лица.

В последние годы широко применяют хирургическое вмешательство методом фиксации кости с использованием различных видов на костных пластинок. Однако остается дискуссионным вопрос об их жесткости и стабильности, а также о зависимости выбора метода от клинического случая: локализации перелома (в пределах зубного ряда или вне его), степени смещения отломков, тяжести травмы и стоимости лечения [2, 3].

Важным условием оказания квалифицированной медицинской помощи являются уровень подготовки врача и валидные мануальные навыки, которые позволяют правильно позиционировать винты, грамотно подойти к выбору пластины с учетом ресурса тканей и вида повреждения, учитывать клинко-анатомические особенности структур нижней челюсти, включая аномалии. При отсутствии этих факторов создаются опасные прецеденты дефекта оказания медицинской помощи или вреда, которые по локальному законодательству могут быть рассмотрены как уголовно наказуемое деяние.

Так же применяются консервативные методы лечения переломов с помощью межчелюстной фиксации путем назубных шин и эластического натяжения. Данные методики наряду с большим количеством достоинств имеют и ряд недостатков, наиболее существенными из которых являются значительное снижение уровня гигиены полости рта и качества жизни пациента в период фиксации прикуса [4, 5].

Необходимо отметить, что шинирование остается компромиссным методом лечения переломов нижней челюсти в местностях с низкой плотностью населения, а также со сложным географическим ландшафтом. Помимо этого, важную роль в порядке оказания медицинской помощи играют такие факторы, как материально-техническое оснащение клиники, уровень профессиональных навыков медицинского персонала и т. д.

Частота переломов нижней челюсти варьируется от 57 до 82% среди всех повреждений костей лицевого скелета [6]. Согласно крупному эпидемиологическому исследованию, наиболее часто повреждаются тело (16,8%) нижней челюсти [7]. Аналогичные закономерности выявлены и в российской популяции: переломы тела нижней челюсти встречались реже: в области резцов — в 3,9%, клыков и премоляров — в 15,9%, моляров — в 15,3% [8]. Такие переломы существенно снижают качество жизни пациента, в том числе влияют на социализацию и алиментарные привычки, изменение которых может ухудшить процесс комплексной реабилитации. Следует отметить и ухудшение стоматологического здоровья при лечении шинами предыдущих поколений: так, по данным литературы, отмечается прирост кариозных поражений твердых тканей зубов и воспалительных заболеваний тканей пародонта, что связано с затруднением гигиены при использовании классических назубных шин [9, 10].

В связи с этим создание новых способов иммобилизации отломков при переломах нижней челюсти остается актуальной проблемой и требует своего дальнейшего

решения, вследствие чего нами был разработан новый способ одночелюстного шинирования при переломах нижней челюсти (патент на изобретение РФ №2735258 от 29.10.20).

Для проверки нулевой гипотезы рациональным решением будет математическое моделирование методом конечно-элементного анализа, широко используемого в области физического и математического моделирования. Благодаря такому важному экспериментальному инструменту возможна оценка эффективности планируемой методики лечения. Основным предназначением конечно-элементного анализа в медицине, как и в других сферах, является анализ воздействий силы на определенную структуру, оценка стабильности и резистентности структуры к давлению, силе и прочим внешним воздействиям [11]. Сегодня этот метод позволяет эффективно оценить биомеханическую стабильность, рассчитать напряженность между костными фрагментами костей лицевого отдела черепа и их прочность при фиксации в контексте определенных травм нижней челюсти [12, 13]. Полученные данные, подтверждающие нулевую гипотезу, можно переносить в клиническую практику без опасений нежелательных явлений со стороны биологических тканей, таким образом повышая качество оказания квалифицированной помощи в области челюстно-лицевой хирургии.

Цель исследования — провести конечно-элементный анализ эффективности нового метода фиксации нижней челюсти при переломе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные

Средствами компьютерного моделирования и метода конечных элементов (МКЭ) моделировали напряженно-деформированное состояние (НДС) двух конфигураций нижней челюсти с переломом: с предложенной фиксирующей конструкцией и с классической тактикой лечения методом остеосинтеза, данные которого опубликованы ранее [14]. Челюсть и зубы сегментировали на мультипланарной реконструкции из данных стоматологического КЛКТ-исследования (конусно-лучевой компьютерный томограф KaVo ORTHOPANTOMOGRAPH OP300 Maxio, 312 срезов, размер пикселя 250 микрометров) добровольца (мужчина, 1989 года рождения) без обнаруженных патологических изменений органов в области нижней челюсти в пробной версии программного обеспечения (Инобитек PRO 2.10, Россия) (рис. 1А).

Для каждой анатомической структуры выполняли рутинную сегментацию в трех проекциях. Из полученных контуров генерировали воксельную модель, которую затем конвертировали в STL-модель (рис. 1Б).

NURBS-моделирование

Обратное проектирование STL-моделей осуществляли в ПО SolidWorks (Dassault Systèmes SE, Vélizy-Villacuble, Франция). Средствами утилиты ScanTo3D были сгенерированы NURBS-модели (NURBS — Non-uniform rational B-spline) нижней челюсти и зубов (рис. 2А). На STL-модели зубного ряда сегментировали и преобразовывали в NURBS-модель каждый зуб ряда (рис. 2Б). С помощью базовых инструментов SolidWorks моделировали линейную область перелома между 44 и 45 зубами с зазором

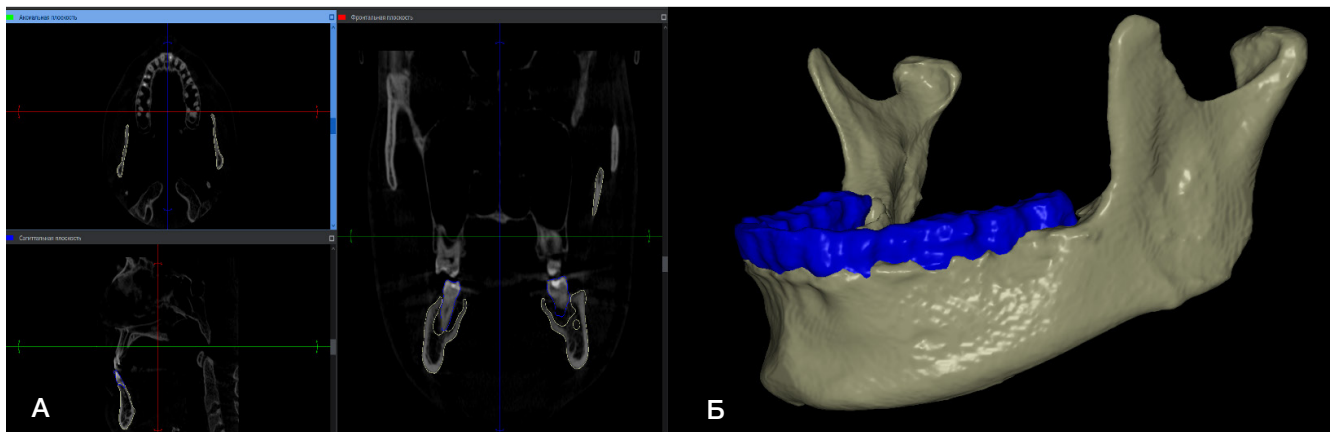


Рис. 1. А. Интерфейс ПО Инобитек PRO для сегментации медицинских изображений: мультипланарная реконструкция с выделенными контурами зоны интереса. Б. Результат сегментации в виде воксельной трехмерной модели нижней челюсти и зубного ряда

0,1 мм, соответствующую простому неосложненному перелому, пару нижнечелюстных суставов, фиксирующую конструкцию и импактор, имитирующий пищу (рис. 2).

Предобработку NURBS-модели для конечно-элементного анализа проводили в ПО HyperMesh (Altair Engineering Inc, Troy, Michigan, USA). Для каждой анатомической структуры (два сегмента нижней челюсти, 15 зубов, два нижнечелюстных сустава), импактора и фиксирующей конструкции генерировали тетраэдрическую сетку, качество сетки контролировали по метрикам Jacobian (пороговое значение $\geq 0,1$) и Tetcollapse (пороговое значение $\leq 0,1$). Не менее 98% элементов удовлетворяли данным критериям; элементы, не прошедшие контроль, были перестроены вручную. Итоговая сетка содержит 800 604 элемента (рис. 3) [15]. Полученные конечно-элементные модели импортировали как орфанные сетки в ПО Abaqus CAE (Simulia, Johnston, Rhode Island, США) для задания механических свойств материалам и постановки граничных условий для биомеханического анализа модели [16].

Допущения и математическая постановка задачи

С математической точки зрения в каждой из локально однородных подобластей неоднородного функционального элемента модели решалась статическая задача теории упругости о действии на него момента силы для симуляции индентирования зафиксированных сегментов челюсти в

упругий импактор. Для связи сегментов челюсти и зубов, суставов и мыщелковых отростков, капы и лигатуры применяли множественный контакт без относительного движения, что является важным допущением в модели. Контакты между сегментами челюсти, зубами и капой, капой и импактором задавали тангенциальным с коэффициентом трения 0,1 и нормальным поведением «жесткий контакт». Верхняя поверхность фиксатора и нижнечелюстных суставов жестко фиксировались (отсутствие степеней свободы для каждого узла на поверхности). Области жевательной бугристости (рис. 4, выделены розовым) кинематически связывались в точке подбородочного выступа (рис. 4, RP-3), к которому прикладывался момент сил, линейно растущий до 500 Н/м. Для всех материалов применяли модель линейно-упругого изотропного материала [17, 18]. Механические характеристики заимствованы из литературы и сведены в таблицу.

В работе выполняли детерминированный конечно-элементный расчет, статистическую обработку не проводили, так как анализ основан на единственной модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом конечно-элементного расчета получены НДС сегментов нижней челюсти при переломе с фиксирующей конструкцией. Установлено, что относительное смещение в предложенной конфигурации линейно растет при

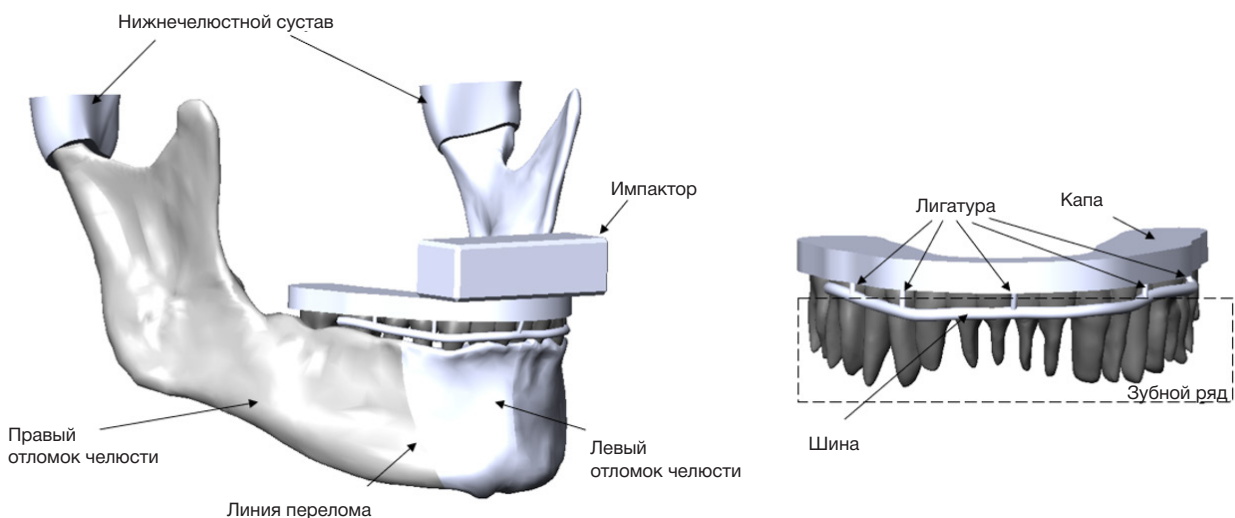


Рис. 2. NURBS-модель нижней челюсти с фиксирующей конструкцией и импактором

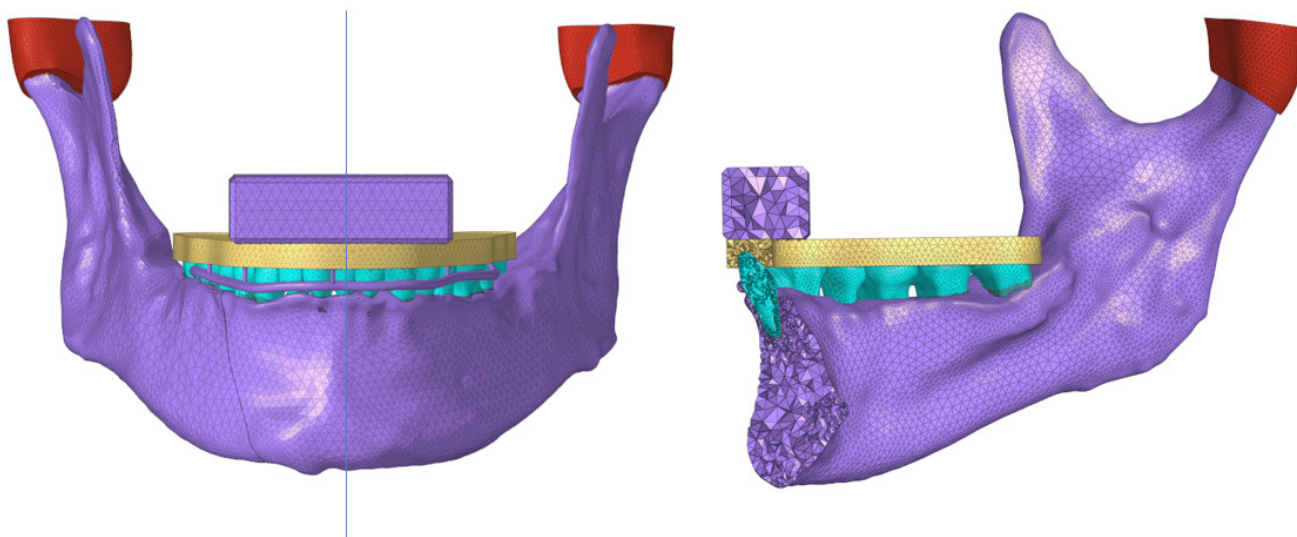


Рис. 3. Конечно-элементная модель расчетной области: слева — фронтальный вид, справа — модель в разрезе (медианно-сагиттальная плоскость)

линейно увеличивающейся нагрузке. При нагрузке в 50 Н между отломками достигается относительное смещение в 25 мкм. Результаты сравнивали с методом фиксации отломков двумя фиксирующими пластинами в двух разных конфигурациях [14] (рис. 5). Выбросы на графике ассоциированы с ростом приращения решателя. Контактное давление между отломками представлено на рис. 6А и достигает значения 2 МПа. В деформированной конфигурации пунктиром отмечено относительное смещение.

Максимальные напряжения во всей конфигурации концентрируются на металлической шине (рис. 6Б) и достигают значения 100 МПа. В свою очередь, максимумы напряжений на капе распределены над областью перелома (рис. 6Б), достигая значения в 3 МПа.

Методом конечно-элементного расчета установлено, что предложенный метод фиксации при линейном росте нагрузки импактора (имитирует пищу) до 50 Н показывает удовлетворительное смещение между отломками в районе 25 мкм. Относительное смещение при фиксации предложенным методом сравнимо со смещением, полученным при конечно-элементном расчете для фиксирующей конструкции с двумя титановыми пластинами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, конечно-элементный анализ проведен на основе данных КТ одного добровольца, чьи клинично-анатомические характеристики удовлетворяли показаниям к использованию разработанного шинирующего устройства, что не позволяет учесть анатомическую вариабельность. Во-вторых, модель не была валидирована в натурном эксперименте, как на синтетических моделях челюсти или биологическом

материале. В-третьих, сравнение эффективности разработанной шины проводили с данными литературы по фиксации мышечкового отростка двумя пластинами [14], что не является прямым аналогом по причине дефицита валидных литературных данных о схожих конструкциях. Для получения более убедительных данных требуется дальнейшее исследование с расширенной выборкой виртуальных моделей и экспериментальной верификацией.

Как ранее было указано в методах моделирования, для одонто-костных структур использовали множественный контакт без относительного движения, что обосновано тактикой равномерного перераспределения нагрузки по всей поверхности шинирующей конструкции и между отломками.

Жесткий контакт зуб-шина ($\mu = 0,1$; без проскальзывания) отражает клиническую стабильность назубного шинирования при множественных опорах (4–6 зубов) у взрослых пациентов, обеспечивающих равномерное перераспределение нагрузки без относительного движения фрагментов [25]. Микросмещения ($< 0,1$ мм) не превышают физиологическую подвижность пародонта и не влияют на консолидацию перелома.

Любой метод лечения перелома нижней челюсти направлен на фиксацию костных фрагментов до их сращения и восстановления жевательной нагрузки, создаваемой несколькими группами мышц. Из-за сложной анатомии нижней челюсти, обусловленной ее функциями, приложение сил к линии перелома или к выбранной системе фиксации (пластинкам) может неблагоприятно влиять на восстановление физиологической нагрузки. В литературе действительно идут дискуссии относительно выбора наиболее подходящей системы фиксации для каждого конкретного случая. Одни хирурги предпочитают использовать минипластинки и винты, другие отдают

Таблица. Механические характеристики анатомических структур, входящих в исследуемый сегмент

| Анатомическая структура | Модуль Юнга E (МПа) | Коэффициент Пуассона | Тип элемента | Ссылка на источник |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|--------------|--------------------|
| Кость | 15 000 | 0.3 | C3-D4 | [19, 20] |
| Зубы | 18 600 | 0.31 | C3-D4 | [21] |
| Височно-нижнечелюстные суставы | 10.4 | 0.4 | C3-D4 | [22] |
| Импактор | 0.1 | 0.45 | C3-D4 | |
| Капа (Фторакс) | 1860 | 0.3 | C3-D4 | [23] |
| Лигатура (алюминий) | 71 000 | 0.33 | C3-D4 | [24] |

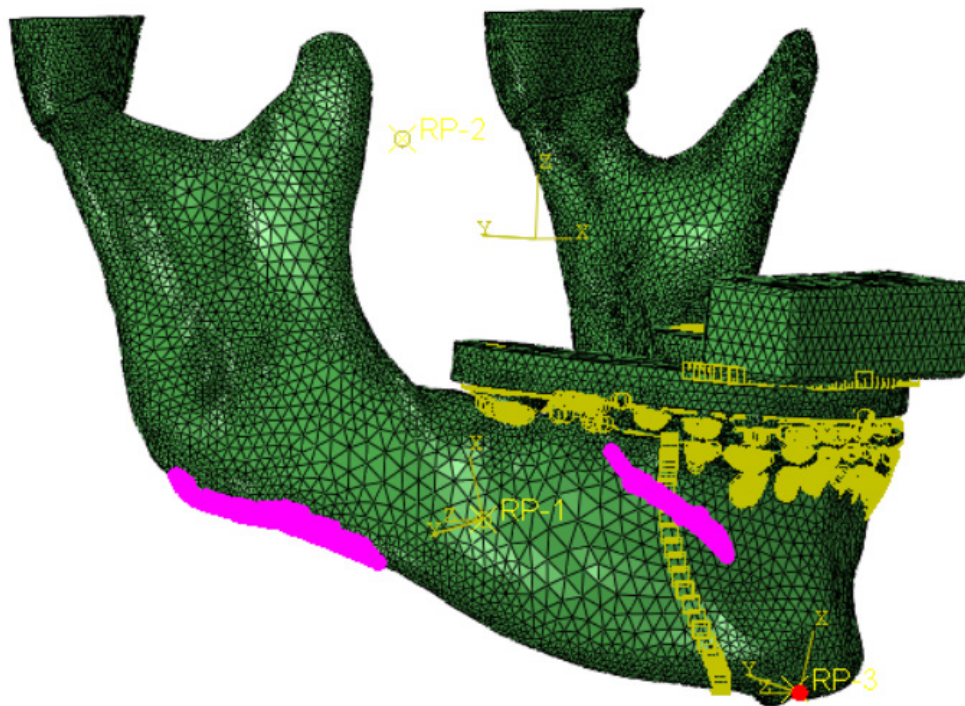


Рис. 4. Определение контактных взаимодействий в ПО Abaqus CAE 6.14

предпочтению использованию титановых пластин для стабилизации переломов, считая, что такая система обеспечивает достаточную жесткость и минимизирует сопротивление физиологической нагрузке, а кроме того назубные двучелюстные шины могут быть использованы для стабилизации и фиксации перелома во время заживления. Эти шины обладают специальной конструкцией, которая помогает поддерживать правильное положение челюсти и предотвращает нежелательное перемещение или смещение перелома.

Экспериментальные данные, полученные на модели остеотомии плюсневой кости овцы с регулируемым размером щели и интерфрагментарным движением, показывают, что при щели 1–2 мм и интерфрагментарном движении до 0,5 мм (500 мкм) достигается успешное сращение с высокой механической стабильностью (жесткость при изгибе > 20 Нм/мм) [26]. Авторы отмечают, что не количество, а качество формирующейся костной мозоли определяет исход заживления. В нашем исследовании

интерфрагментарное смещение составило всего 25 мкм, что на порядок ниже значений, при которых в указанной работе наблюдалось стабильное сращение. Таким образом, полученные результаты могут быть экстраполированы на наши данные, так как свидетельствуют о достаточной стабильности разработанной шинирующей конструкции, обеспечивающей консолидацию перелома.

Согласно обобщенным результатам экспериментальных и клинических исследований, при щели между фрагментами кости не более 3 мм оптимальный диапазон сращения составляет 0,15–0,4 мм, а превышение порога более 1,0 мм связано с риском несращения [26–29]. В нашем исследовании смещение отломков относительно друг друга при нагрузке 50 Н составило всего 0,025 мм (25 мкм), что почти на порядок ниже нижней границы оптимального диапазона.

Исходя из результатов, выбор системы фиксации отломков нижнечелюстной кости должен быть основан на

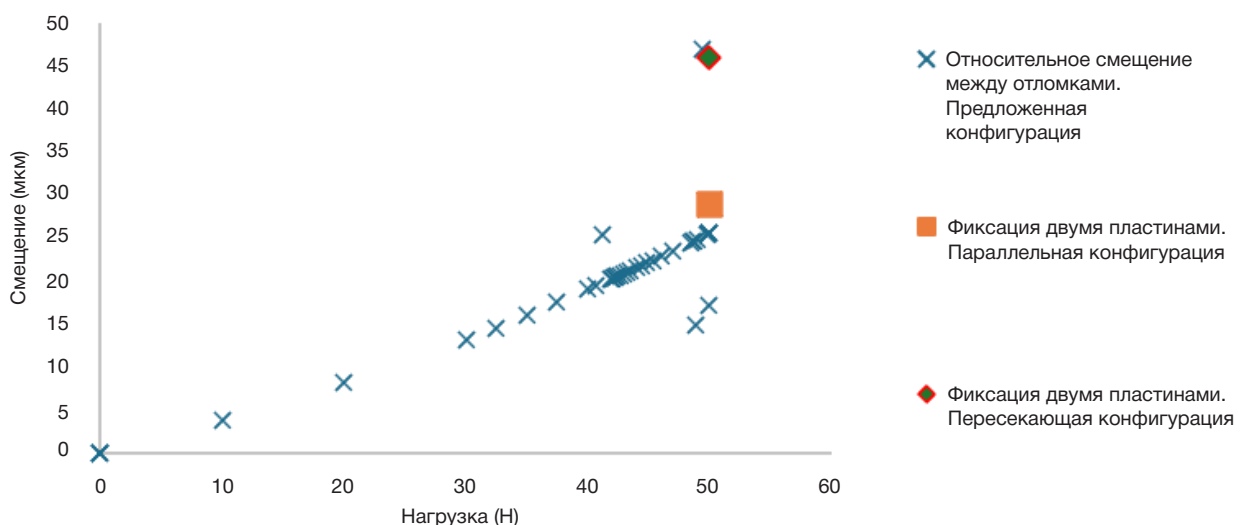


Рис. 5. Зависимость относительного смещения между отломками от нагрузки, приложенной к сегменту нижней челюсти

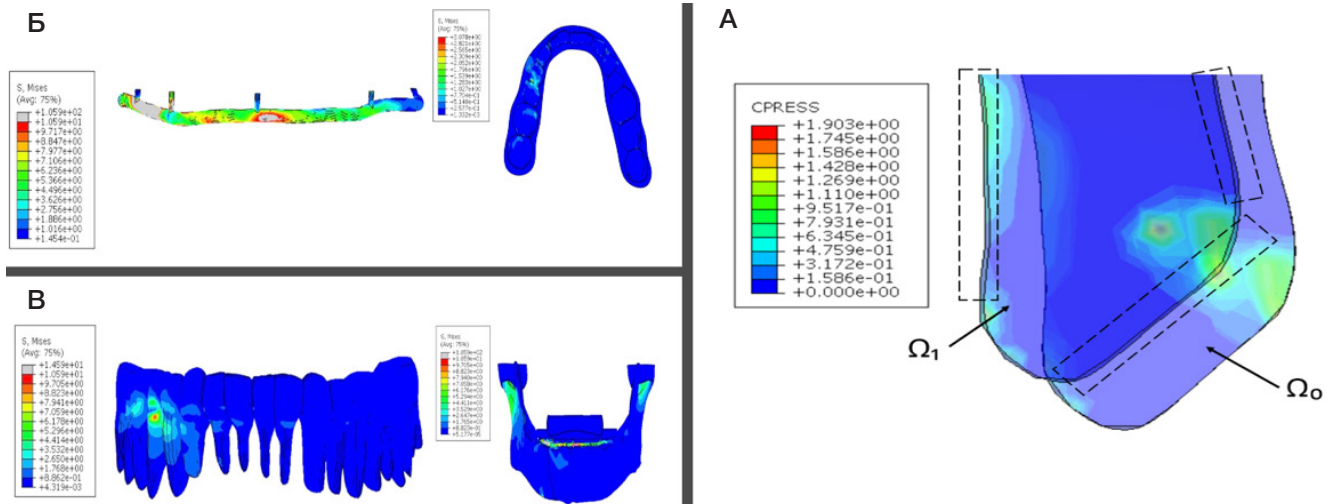


Рис. 6. А. Эпюра распределения контактного давления в области перелома. Ω_0 — ненагруженная конфигурация, Ω_1 — нагруженная конфигурация, пунктиром выделены области смещения между отломками. Б. Эпюры распределения напряжений по отломкам челюсти, зафиксированным предложенной конструкцией. В. Эпюры распределения напряжений по отломкам челюсти, зафиксированным предложенной конструкцией, и на зубах

клинической анатомии, характере перелома, состоянии пациента и цели хирургического вмешательства. Важно, чтобы хирург, основываясь на своем опыте и знаниях, выбрал наиболее подходящую систему фиксации, которая обеспечит с одной стороны стабильность отломков, а с другой — не изменит объем физиологической нагрузки на челюсть.

В исследовании использован разработанный нами способ одночелюстного шинирования при переломах нижней челюсти, предназначенный для фиксации переломов в пределах зубного ряда, что представляется оптимальным решением в удаленных регионах и ФАПх, где высокотехнологическая медицинская помощь не всегда доступна в необходимых объемах и срочности.

Показаны пределы силового воздействия на разные области нижней челюсти. Так, в зоне симфиза при закрытом рте показатель составил 82 Мпа и 117 Мпа при открытом, что позволяет прогнозировать положение сомкнутых челюстей более благоприятным в отношении прогноза возникновения перелома [30]. Важное значение придается углу приложения силы. По некоторым данным, распространенными областями перелома являются мыщелковый отросток (при прямой травме тела) или угол челюсти [31].

В литературе можно встретить исследования, посвященные несъемным методам лечения, где среди прочих, можно увидеть выводы о преимуществах шинирующих конструкций для реабилитации пациента с челюстно-лицевой травмой [32–34].

Тем не менее, при хорошем планировании и проработке силовых нагрузок и прогнозировании переломов, в литературе довольно-таки мало сведений о конечном анализе съемной аппаратуры. По нашим результатам, предложенный метод фиксации при линейном росте нагрузки импактора до 50 Н показывает удовлетворительное смещение между отломками в районе 25 мкм, что сравнимо со смещением, полученным при конечно-элементном расчете для фиксирующей конструкции с двумя титановыми пластинами.

Резюмируя и обобщая данные, можно сказать, что разработанная шинирующая конструкция физиологична и сопоставима по своим характеристикам с несъемной аппаратурой. В пользу предлагаемого нами метода говорят результаты другой работы, где авторы приходят к выводу о травмирующем действии минипластин, изменяющих биомеханику нижней челюсти вплоть до возникновения более сложных переломов [35]. Разработанный метод может быть рассмотрен как перспективная альтернатива существующим способам иммобилизации при условии его дальнейшего клинического изучения.

ВЫВОДЫ

В работе проведен конечно-элементный анализ эффективности нового метода одночелюстного шинирования при переломах нижней челюсти в пределах зубного ряда. При линейном возрастании жевательной нагрузки до 50 Н разработанная шинирующая конструкция обеспечивает относительное смещение костных отломков около 25 мкм, что сопоставимо с фиксацией двумя титановыми пластинами и находится далеко ниже порога, критического для консолидации перелома (150–400 мкм). Максимальные эквивалентные напряжения в металлической шине составляют 100 МПа, в капле — до 3 МПа, что не превышает предела прочности используемых материалов. Иммобилизация достигается без вовлечения верхней челюсти, что улучшает гигиену полости рта и качество жизни пациента в период лечения. Предложенный метод может служить эффективной и безопасной альтернативой традиционному остеосинтезу, особенно в условиях ограниченного доступа к высокотехнологичной хирургической помощи, а также у пациентов с противопоказаниями к открытой репозиции. Однако необходима валидация результатов в натуральных экспериментах на синтетических и биологических моделях, а также клинические исследования с расширенной выборкой для подтверждения долгосрочной стабильности и оптимизации конструкции.

Литература

- Hesham A, Geiger J, Alshamrani Y, Sawatari Y. Can the Mechanism of Injury Impact the Location of a Mandibular Fracture? A Systematic Review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2024; 23 (2): 363–70. DOI: 10.1007/s12663-022-01750-1. Epub 2022 Jul 31. PMID: 38601229; PMCID: PMC11001800.
- Савельев А. Л., Самуткина М. Г. Современный подход к лечению пациентов с переломами нижней челюсти. *Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал).* 2021; 5 (1): 29–34. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.17116/operhirurg2021501129>.
- Vitkos EN, Papadopoulos KA, Dimasis P, Weissinger C, Kyrgidis A. One miniplate versus two miniplates in the fixation of mandibular angle fractures. An updated systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022; 123 (6): e865–e873. DOI: 10.1016/j.jormas.2022.07.008. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35872351.
- Tsolov R, Firkova EI. Periodontal status in patients with mandibular fractures. *J of IMAB.* 2022; 28 (1): 4247–50. DOI: <https://doi.org/10.5272/jimab.2022281.4247>.
- Jain A, Rai A. Is the Use of Intermaxillary Fixation Screws an Alternative to Erich Arch Bars for Maxillomandibular Fixation During Management of Maxillofacial Fractures? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2021; 14 (3): 236–45. Available from: <https://doi.org/10.1177/1943387520971410>.
- Nasser M, Pandis N, Fleming PS, Fedorowicz Z, Ellis E, Ali K. Interventions for the management of mandibular fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013 (7): CD006087. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006087.pub3>.
- Morris C, Bebeau NP, Brockhoff H, Tandon R, Tiwana P. Mandibular fractures: an analysis of the epidemiology and patterns of injury in 4,143 fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73 (5): 951.e1–951.e12. DOI: 10.1016/j.joms.2015.01.001. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25883009.
- Шашков В. А., Гайворонская И. В., Гайворонская М. Г., Иорданшвили А. К., Родионов А. А., & Ничипорук Г. И. Распространенность различных видов переломов нижней челюсти у взрослых. *Вятский медицинский вестник.* 2021; 1 (69): 41–47. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10149.
- Akkina SR, Bevans SE, Johnson AW. Techniques for maxillomandibular fixation: old and new. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025; 33 (4): 216–21. Available from: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000001043>.
- Johnson AW, Akkina SR, Bevans SE. Maxillomandibular Fixation: Understanding the Risks and Benefits of Contemporary Techniques in Adults. *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine.* 2025; 27 (1): 98–105. DOI: 10.1089/fpsam.2024.0113.
- Пиголкин Ю. И., Кислов М. А., Крупин К. Н. Математическое моделирование с помощью конечно-элементного анализа в судебно-медицинской экспертизе. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2023; 66 (1): 9–13. Доступно по ссылке: <https://doi.org/10.17116/sudmed2023660119>.
- Xu X, Cheng KJ, Liu YF, et al. Experimental validation of finite element simulation of a new custom-designed fixation plate to treat mandibular angle fracture. *BioMed Eng OnLine.* 2021; 20 (15). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12938-021-00851-1>.
- Daqiq O, Roossien CC, Wubs FW, van Minnen B. Biomechanical assessment of mandibular fracture fixation using finite element analysis validated by polymeric mandible mechanical testing. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 11795. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62011-4>.
- Aquilina P, Chamoli U, Parr WC, Clausen PD, Wroe S. Finite element analysis of three patterns of internal fixation of fractures of the mandibular condyle. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51 (4): 326–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.007>.
- Mańkowski J, Piękoś J, Dominiak K, Klukowski P, Fotek M, Zawisza M, Zach P. A Mandible with the Temporomandibular Joint—A New FEM Model Dedicated to Strength and Fatigue Calculations of Bonding Elements Used in Fracture and Defect Surgery. *Materials (Basel).* 2021; 14 (17): 5031. DOI: 10.3390/ma14175031. PMID: 34501120; PMCID: PMC8434464.
- Darawsheh HM, Safronova AA, Vasilev YL, Makarova NI, Diachkova EY, Saleeva GT, et al. Choosing the optimal mandible position for inferior alveolar nerve block (IANB) using finite element analysis. *Ann Anat.* 2023; 247: 152055. DOI: 10.1016/j.aanat.2023.152055. Epub 2023 Jan 22. PMID: 36696926.
- Panagiotopoulou O, Iriarte-Diaz J, Wilshin S, Dechow PC, Taylor AB, Mehari Abraha H, et al. In vivo bone strain and finite element modeling of a rhesus macaque mandible during mastication. *Zoology (Jena).* 2017; 124: 13–29. DOI: 10.1016/j.zool.2017.08.010. Epub 2017 Sep 1. PMID: 29037463; PMCID: PMC5792078.
- Tomioka Takahiro, Ito Daisuke, Murai Takato, Takeda Arisa, Nakamura Mami, Koshinuma Shinya, et al. Analysis of Mechanisms of Mandible Fractures by Lateral Impact: A Biomechanical Approach Using Finite Element Models. *Applied Sciences.* 2025; 15: 1205. Available from: <https://doi.org/10.3390/app15031205>.
- Pinheiro M, Willaert R, Khan A, Krairi A, Van Paepegem W. Biomechanical evaluation of the human mandible after temporomandibular joint replacement under different biting conditions. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 14034. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93564-3>.
- Hedeşiu M, Pavel DG, Almăşan O, Pavel SG, Hedeşiu H, Răfiroiu D. Three-Dimensional Finite Element Analysis on Mandibular Biomechanics Simulation under Normal and Traumatic Conditions. *Oral.* 2022; 2, 221–237. Available from: <https://doi.org/10.3390/oral2030021>.
- Sarrafpour B, Swain M, Li Q, Zoellner H. Tooth eruption results from bone remodelling driven by bite forces sensed by soft tissue dental follicles: a finite element analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e58803. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058803>.
- Mengoni M. Biomechanical modelling of the facet joints: a review of methods and validation processes in finite element analysis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021; 20 (2): 389–401. DOI: 10.1007/s10237-020-01403-7. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33221991; PMCID: PMC7979651.
- Raszewski Z, Nowakowska D. Mechanical Properties of Hot Curing Acrylic Resins after Reinforced with Different Kinds of Fibers. *Int J Biomed Mater Res.* 2013; 1 (1): 9–13. Available from: <https://doi.org/10.11648/j.ijbmr.20130101.12>.
- Anderson K, Weritz J, Kaufman JG, editors. *ASM Handbook, Volume 2B: Properties and Selection of Aluminum Alloys.* ASM International. 2019.
- Клинические рекомендации «Перелом нижней челюсти». Утв. Минздравом России 2021. Доступно по ссылке: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775975/> (дата обращения: 22.03.2026).
- Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J Orthop Res.* 1997; 15 (4): 577–84. DOI: 10.1002/jor.1100150414. PMID: 9379268.
- Ng BW, Abdul Wahab AH, Abdul Wahid AM, Abdullah NNAA, Abdul Kadir MR, Ammarullah MI, et al. Finite element analysis and clinical evaluation of cross locking external fixator configuration for distal third tibia fracture. *Sci Rep.* 2025; 15 (1): 13310. DOI: 10.1038/s41598-025-97090-4. PMID: 40247025; PMCID: PMC12006471.
- Glatt V, Evans CH, Tetsworth K. A Concert between Biology and Biomechanics: The Influence of the Mechanical Environment on Bone Healing. *Front Physiol.* 2017; 7: 678. DOI: 10.3389/fphys.2016.00678. PMID: 28174539; PMCID: PMC5258734.
- Bowers KM, Anderson DE. Delayed Union and Nonunion: Current Concepts, Prevention, and Correction: A Review. *Bioengineering (Basel).* 2024; 11 (6): 525. DOI: 10.3390/bioengineering11060525. PMID: 38927761; PMCID: PMC11201148.
- Sancar B, Çetiner Y, Dayı E. Evaluation of the pattern of fracture formation from trauma to the human mandible with finite element analysis. Part 1: Symphysis region. *Dent Traumatol.* 2023; 39 (4): 352–60. Available from: <https://doi.org/10.1111/edt.12825>.
- Sancar B, Çetiner Y, Dayı E. Evaluation of the pattern of fracture formation from trauma to the human mandible with finite element analysis. Part 2: The corpus and the angle regions. *Dent Traumatol.* 2023; 39 (5): 437–47. Available from: <https://doi.org/10.1111/edt.12841>.
- Kahveci K, Ayrançi F. Finite element analysis of different internal fixation methods for the treatment of atrophic mandible fractures. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023; 124 (1S): 101276. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.08.019>.

33. Jindal P, Worcester F, Walia K, Gupta A, Breedon P. Finite element analysis of titanium alloy-graphene based mandible plate. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2019; 22 (3): 324–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/10255842.2018.1555244>.
34. Krennmaier S, Winterhalder P, Hunger S, Rupperti S, Holberg C. The effects of frontal trauma on 4 interforaminal dental implants: a 3-dimensional finite element analysis comparing splinted and unsplinted implant configurations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 78 (6): 961–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.12.007>.
35. Graillon N, Foletti JM, Godio-Raboulet Y, Guyot L, Varazzani A, Thollon L. Mandibular titanium miniplates change the biomechanical behaviour of the mandible in the case of facial trauma: a three-dimensional finite element analysis. *Bioengineering (Basel).* 2023; 10 (9): 994. Available from: <https://doi.org/10.3390/bioengineering10090994>.

References

1. Hesham A, Geiger J, Alshamrani Y, Sawatari Y. Can the Mechanism of Injury Impact the Location of a Mandibular Fracture? A Systematic Review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2024; 23 (2): 363–70. DOI: 10.1007/s12663-022-01750-1. Epub 2022 Jul 31. PMID: 38601229; PMCID: PMC11001800.
2. Savelev AL, Samutkina MG. Sovremennyy podhod k lecheniyu pacientov s perelomami nizhnej chelyusti. *Operativnaya hirurgiya i klinicheskaya anatomiya (Pirogovskij nauchnyj zhurnal).* 2021; 5 (1): 29–34. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.17116/operhirurg2021501129>. Russian.
3. Vitkos EN, Papadopoulos KA, Dimasis P, Weissinger C, Kyrgidis A. One miniplate versus two miniplates in the fixation of mandibular angle fractures. An updated systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022; 123 (6): e865–e873. DOI: 10.1016/j.jormas.2022.07.008. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35872351.
4. Tsolov R, Firkova EI. Periodontal status in patients with mandibular fractures. *J of IMAB.* 2022; 28 (1): 4247–50. DOI: <https://doi.org/10.5272/jimab.2022281.4247>.
5. Jain A, Rai A. Is the Use of Intermaxillary Fixation Screws an Alternative to Erich Arch Bars for Maxillomandibular Fixation During Management of Maxillofacial Fractures? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr.* 2021; 14 (3): 236–45. Available from: <https://doi.org/10.1177/1943387520971410>.
6. Nasser M, Pandis N, Fleming PS, Fedorowicz Z, Ellis E, Ali K. Interventions for the management of mandibular fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013 (7): CD006087. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006087.pub3>.
7. Morris C, Bebeau NP, Brockhoff H, Tandon R, Tiwana P. Mandibular fractures: an analysis of the epidemiology and patterns of injury in 4,143 fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73 (5): 951.e1–951.e12. DOI: 10.1016/j.joms.2015.01.001. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25883009.
8. SHashkov VA, Gajvoronskij IV, Gajvoronskaya MG, Iordanishvili AK, Rodionov AA, Nichiporuk GI. Rasprostranennost' razlichnykh vidov perelomov nizhnej chelyusti u vzroslykh. *Vyatskij medicinskij vestnik.* 2021; 1 (69): 41–47. DOI: 10.24411/2220-7880-2021-10149. Russian.
9. Akkina SR, Bevans SE, Johnson AW. Techniques for maxillomandibular fixation: old and new. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025; 33 (4): 216–21. Available from: <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000001043>.
10. Johnson AW, Akkina SR, Bevans SE. Maxillomandibular Fixation: Understanding the Risks and Benefits of Contemporary Techniques in Adults. *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine.* 2025; 27 (1): 98–105. DOI: 10.1089/fpsam.2024.0113.
11. Pigolkin Yul, Kislov MA, Krupin KN. Matematicheskoe modelirovanie s pomoshch'yu konechno-elementnogo analiza v sudebno-medicinskoj ekspertize. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza.* 2023; 66 (1): 9–13. Dostupno po ssylke: <https://doi.org/10.17116/sudmed2023660119>. Russian.
12. Xu X, Cheng KJ, Liu Yf, et al. Experimental validation of finite element simulation of a new custom-designed fixation plate to treat mandibular angle fracture. *BioMed Eng OnLine.* 2021; 20 (15). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12938-021-00851-1>.
13. Daqiq O, Roossien CC, Wubs FW, van Minnen B. Biomechanical assessment of mandibular fracture fixation using finite element analysis validated by polymeric mandible mechanical testing. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 11795. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62011-4>.
14. Aquilina P, Chamoli U, Parr WC, Clausen PD, Wroe S. Finite element analysis of three patterns of internal fixation of fractures of the mandibular condyle. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51 (4): 326–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.08.007>.
15. Mańkowski J, Piękoś J, Dominiak K, Klukowski P, Fotek M, Zawisza M, Żach P. A Mandible with the Temporomandibular Joint-A New FEM Model Dedicated to Strength and Fatigue Calculations of Bonding Elements Used in Fracture and Defect Surgery. *Materials (Basel).* 2021; 14 (17): 5031. DOI: 10.3390/ma14175031. PMID: 34501120; PMCID: PMC8434464.
16. Darawsheh HM, Safronova AA, Vasilev YL, Makarova NI, Diachkova EY, Saleeva GT, et al. Choosing the optimal mandible position for inferior alveolar nerve block (IANB) using finite element analysis. *Ann Anat.* 2023; 247: 152055. DOI: 10.1016/j.aanat.2023.152055. Epub 2023 Jan 22. PMID: 36696926.
17. Panagiotopoulou O, Iriarte-Diaz J, Wilshin S, Dechow PC, Taylor AB, Mehari Abraha H, et al. In vivo bone strain and finite element modelling of a rhesus macaque mandible during mastication. *Zoology (Jena).* 2017; 124: 13–29. DOI: 10.1016/j.zool.2017.08.010. Epub 2017 Sep 1. PMID: 29037463; PMCID: PMC5792078.
18. Tomioka Takahiro, Ito Daisuke, Murai Takato, Takeda Arisa, Nakamura Mami, Koshinuma Shinya, et al. Analysis of Mechanisms of Mandible Fractures by Lateral Impact: A Biomechanical Approach Using Finite Element Models. *Applied Sciences.* 2025; 15: 1205. Available from: <https://doi.org/10.3390/app15031205>.
19. Pinheiro M, Willaert R, Khan A, Krairi A, Van Paeppegem W. Biomechanical evaluation of the human mandible after temporomandibular joint replacement under different biting conditions. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 14034. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93564-3>.
20. Hedeşiu M, Pavel DG, Almăşan O, Pavel SG, Hedeşiu H, Rafiroiu D. Three-Dimensional Finite Element Analysis on Mandibular Biomechanics Simulation under Normal and Traumatic Conditions. *Oral.* 2022; 2, 221–237. Available from: <https://doi.org/10.3390/oral2030021>.
21. Sarrafpour B, Swain M, Li Q, Zoellner H. Tooth eruption results from bone remodelling driven by bite forces sensed by soft tissue dental follicles: a finite element analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e58803. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058803>.
22. Mengoni M. Biomechanical modelling of the facet joints: a review of methods and validation processes in finite element analysis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021; 20 (2): 389–401. DOI: 10.1007/s10237-020-01403-7. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33221991; PMCID: PMC7979651.
23. Raszewski Z, Nowakowska D. Mechanical Properties of Hot Curing Acrylic Resins after Reinforced with Different Kinds of Fibers. *Int J Biomed Mater Res.* 2013; 1 (1): 9–13. Available from: <https://doi.org/10.11648/j.ijbmr.20130101.12>.
24. Anderson K, Weritz J, Kaufman JG, editors. *ASM Handbook, Volume 2B: Properties and Selection of Aluminum Alloys.* ASM International. 2019.
25. Klinicheskie rekomendacii «Perelom nizhnej chelyusti». *Utv. Minzdravom Rossii* 2021. Dostupno po ssylke: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775975/> (data obrashcheniya: 22.03.2026).
26. Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J Orthop Res.* 1997; 15 (4): 577–84. DOI: 10.1002/jor.1100150414. PMID: 9379268.
27. Ng BW, Abdul Wahab AH, Abdul Wahid AM, Abdullah NNA, Abdul Kadir MR, Ammarullah MI, et al. Finite element analysis and clinical evaluation of cross locking external fixator configuration for distal third tibia fracture. *Sci Rep.* 2025; 15 (1): 13310. DOI: 10.1038/s41598-025-97090-4. PMID: 40247025; PMCID: PMC12006471.
28. Glatt V, Evans CH, Tetsworth K. A Concert between Biology and Biomechanics: The Influence of the Mechanical

- Environment on Bone Healing. *Front Physiol.* 2017; 7: 678. DOI: 10.3389/fphys.2016.00678. PMID: 28174539; PMCID: PMC5258734.
29. Bowers KM, Anderson DE. Delayed Union and Nonunion: Current Concepts, Prevention, and Correction: A Review. *Bioengineering (Basel).* 2024; 11 (6): 525. DOI: 10.3390/bioengineering11060525. PMID: 38927761; PMCID: PMC11201148.
 30. Sancar B, Çetiner Y, Dayı E. Evaluation of the pattern of fracture formation from trauma to the human mandible with finite element analysis. Part 1: Symphysis region. *Dent Traumatol.* 2023; 39 (4): 352–60. Available from: <https://doi.org/10.1111/edt.12825>.
 31. Sancar B, Çetiner Y, Dayı E. Evaluation of the pattern of fracture formation from trauma to the human mandible with finite element analysis. Part 2: The corpus and the angle regions. *Dent Traumatol.* 2023; 39 (5): 437–47. Available from: <https://doi.org/10.1111/edt.12841>.
 32. Kahveci K, Ayranci F. Finite element analysis of different internal fixation methods for the treatment of atrophic mandible fractures. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023; 124 (1S): 101276. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jomas.2022.08.019>.
 33. Jindal P, Worcester F, Walia K, Gupta A, Breedon P. Finite element analysis of titanium alloy-graphene based mandible plate. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2019; 22 (3): 324–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/10255842.2018.1555244>.
 34. Krennmair S, Winterhalder P, Hunger S, Rupperti S, Holberg C. The effects of frontal trauma on 4 interforaminal dental implants: a 3-dimensional finite element analysis comparing splinted and unsplinted implant configurations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 78 (6): 961–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.12.007>.
 35. Grillon N, Foletti JM, Godio-Raboutet Y, Guyot L, Varazzani A, Thollon L. Mandibular titanium miniplates change the biomechanical behaviour of the mandible in the case of facial trauma: a three-dimensional finite element analysis. *Bioengineering (Basel).* 2023; 10 (9): 994. Available from: <https://doi.org/10.3390/bioengineering10090994>.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОСТИ В ЗОНЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

А. Б. Аккалаев¹✉, Р. Р. Абдуллаева¹, М. Р. Алиев¹, Р. Г. Мустафаев¹, А. А. Бедоева¹, А. А. Миронова¹, В. Ф. Хугаева¹, Л. М. Кадиева², К. Х. Мунапова²

¹ Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

² Северо-Осетинский государственный университет имени К. Л. Хетагурова, Владикавказ, Россия

Системный остеопороз — один из наиболее значимых системных факторов, способных ухудшать качество костной ткани и влиять на условия остеоинтеграции дентальных имплантатов. Увеличение числа пациентов старших возрастных групп, нуждающихся в имплантологическом лечении, определяет высокую клиническую значимость предоперационной оценки состояния костного ложа у этой категории больных. Целью исследования было оценить клинко-морфологические особенности костной ткани в зоне дентальной имплантации у пациентов с остеопорозом и определить их связь с первичной стабильностью имплантатов и ранней маргинальной ремоделирующей кости. В проспективное пилотное исследование включены 84 пациента 55–75 лет, которым планировали выполнить имплантацию в области премоляров и моляров верхней и нижней челюсти: 42 с подтвержденным системным остеопорозом и 42 без признаков остеопороза. Всем пациентам выполняли КЛКТ с определением плотности кости и типа кости по Lekholm и Zarb; в подгруппе из 32 пациентов проводили гистологический и гистоморфометрический анализ костных биоптатов. Первичную стабильность оценивали методом резонансно-частотного анализа, клиническое наблюдение проводили через 2, 6 и 12 месяцев. У пациентов с остеопорозом чаще выявляли типы кости D3–D4, более низкие значения плотности кости и коэффициента стабильности имплантатов (ISQ), а также снижение объемной доли костной ткани (BV/TV), истончение трабекул и повышение отношения RANKL/OPG. Установлена положительная корреляция между BV/TV, рентгенологической плотностью кости и первичной стабильностью имплантатов. Системный остеопороз ухудшает качество костного ложа, что требует индивидуализации протокола имплантации и комплексной предоперационной оценки.

Ключевые слова: дентальная имплантация, остеопороз, качество костной ткани, гистоморфометрия, первичная стабильность имплантатов, конусно-лучевая компьютерная томография

Вклад авторов: А. Б. Аккалаев — концепция и дизайн исследования, научное руководство, редактирование рукописи; Р. Р. Абдуллаева, М. Р. Алиев, Р. Г. Мустафаев — сбор клинического материала, анализ литературы, подготовка текста; А. А. Бедоева, А. А. Миронова, В. Ф. Хугаева — морфологическая обработка материалов, анализ и статистическая обработка результатов; Л. М. Кадиева, К. Х. Мунапова — клиническое сопровождение пациентов, оформление материалов, подготовка рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 2 от 12 февраля 2026 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, выполнение диагностических и инвазивных процедур, а также на обработку персональных данных.

✉ **Для корреспонденции:** Альберт Борисович Аккалаев
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия; asp358888@yandex.ru

Статья получена: 19.03.2026 **Статья принята к печати:** 15.04.2026 **Опубликована онлайн:** 25.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.017

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF BONE QUALITY IN THE DENTAL IMPLANTATION ZONE IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Akkalaev AB¹✉, Abdullaeva RR¹, Aliev MR¹, Mustafaev RG¹, Bedoeva AA¹, Mironova AA¹, Khugaeva VF¹, Kadieva LM², Munapova KK²

¹ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

² Khetagurov North Ossetian State University, Vladikavkaz, Russia

Systemic osteoporosis is one of the most significant systemic factors capable of worsening bone tissue quality and affect osseointegration of dental implants. The increase in the number of patients of older age groups in need of implant treatment determines high clinical significance of preoperative assessment of the implant bed condition in this category of patients. The study aimed to assess clinical and morphological features of bone tissue in the dental implantation zone in patients with osteoporosis and determine the correlation of those with the primary stability of implants and early marginal bone remodeling. A total of 84 patients aged 55–75 were included in a prospective pilot study, who were planned for implantation in the areas of maxillary and mandibular premolars and molars: 42 with the confirmed systemic osteoporosis and 42 having no signs of osteoporosis. All the patients underwent CBCT with the bone quality and type determination in accordance with the Lekholm and Zarb classification; histological and histomorphometric analysis of bone biopsy specimens was performed in a subgroup of 32 patients. Primary stability was assessed by the resonance frequency analysis; clinical monitoring was conducted after 2, 6, and 12 months. The D3–D4 type bones were more often found in patients with osteoporosis, along with lower bone density and implant stability quotient (ISQ) values, reduced bone volume fraction (BV/TV), trabecular thinning, and increased RANKL/OPG ratio. There was a positive correlation between the BV/TV, radiological bone density, and primary stability of implants. Systemic osteoporosis degrades the implant bed quality, therefore, the implantation protocol personalization and comprehensive preoperative assessment are required.

Keywords: dental implantation, osteoporosis, bone quality, histomorphometry, primary implant stability, cone-beam computed tomography

Author contribution: Akkalaev AB — study concept and design, academic advising, manuscript editing; Abdullaeva RR, Aliev MR, Mustafaev RG — clinical material collection, literature review, manuscript writing; Bedoeva AA, Mironova AA, Khugaeva VF — morphological material processing, analysis and statistical processing of the results; Kadieva LM, Munapova KK — clinical support of patients, preparation of materials, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the North Ossetian State Medical Academy (protocol No. 2 dated 12 February 2026). All the subjects submitted the informed consent for participation in the study, diagnostic and invasive procedures, and personal data processing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Albert B. Akkalaev
Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, 362019, Russia; asp358888@yandex.ru

Received: 19.03.2026 **Accepted:** 15.04.2026 **Published online:** 25.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.017

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Дентальная имплантация прочно заняла место одного из базовых методов ортопедической реабилитации пациентов с частичной и полной утратой зубов. Высокая клиническая эффективность имплантологического лечения обуславливает необходимость точной оценки состояния реципиентного костного ложа, включая его морфологические характеристики и рентгенологическую плотность [1, 2].

Количественную оценку плотности костной ткани челюстей рассматривают как важный этап предоперационного планирования, позволяющий прогнозировать первичную стабильность имплантата и риск ранних осложнений [3]. Одним из наиболее значимых системных факторов, способных ухудшать качество костной ткани, является остеопороз, сопровождающийся снижением минеральной плотности кости и нарушением ее микроструктуры [4].

Качество костной ткани определяется не только объемом кости, но и соотношением кортикального и трабекулярного компонентов, степенью минерализации и активностью ремоделирования. Морфологическая оценка результатов имплантации показывает, что особенности микроструктуры кости существенно влияют на течение остеоинтеграции [5]. В клинической практике для ориентировочного определения типа кости широко используют классификацию Lekholm и Zarb, связывающую рентгенологическую картину и хирургические характеристики костного ложа [6].

По мере старения населения и увеличения числа пациентов с постменопаузальным и сенильным остеопорозом проблема выбора оптимального протокола имплантации становится все более актуальной. Вопрос о влиянии системного остеопороза на выживаемость имплантатов, маргинальную потерю кости и ранние этапы остеоинтеграции остается дискуссионным, что подтверждается данными систематических обзоров и метаанализов [7, 8].

Современные представления о качестве кости включают анализ гистоморфометрических параметров: объемной доли костной ткани, толщины трабекул, их количества и межтрабекулярного расстояния. Сопоставление морфометрических показателей с клинической и лучевой оценкой позволяет точнее характеризовать несущую способность костного ложа [9]. Дополнительные возможности для предоперационной стратификации риска дает компьютерно-томографическая модификация классификации качества челюстной кости [10].

Важным звеном патогенеза остеопороза является нарушение баланса ремоделирования кости, включая изменения системы RANK/RANKL/OPG и снижение эффективности костеобразования. Морфологические и гистоморфометрические исследования в имплантологии подтверждают значимость этих изменений для формирования стабильного контакта между имплантатом и костью [11]. По данным современных метаанализов, даже при высокой общей выживаемости имплантатов у пациентов с остеопорозом требуется более тщательный анализ факторов риска ранней маргинальной ремоделиации кости [12].

Цель исследования — провести клинкоморфологическую оценку качества костной ткани в зоне дентальной имплантации у пациентов с системным остеопорозом и определить взаимосвязь морфологических характеристик кости с показателями первичной стабильности имплантатов и ранними результатами их функционирования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное пилотное исследование 84 пациентов старшей возрастной группы, которым планировали дентальную имплантацию в области премоляров и моляров верхней и нижней челюсти. Возрастной диапазон 55–75 лет был выбран с учетом максимальной клинической распространенности постменопаузального и сенильного остеопороза; при интерпретации результатов использовали возрастной подход ВОЗ, согласно которому основной клинический интерес представляли пациенты пожилого возраста (60–74 года), а включение пациентов 55–59 и 75 лет отражало реальный поток обращаемости. Основную группу составили 42 пациента с подтвержденным постменопаузальным или сенильным остеопорозом по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии ($T\text{-score} \leq -2,5$), группу сравнения — 42 пациента без признаков системного остеопороза. Пол пациентов учитывали как клиническую характеристику, однако отдельный гендер-стратифицированный анализ в рамках пилотного дизайна не проводили; аналогично фармакотерапию остеопороза не выделяли в самостоятельный фактор стратификации, что учитывали при интерпретации результатов.

Во всех случаях перед планированием имплантации выполняли конусно-лучевую компьютерную томографию. Исследование включало только боковые отделы верхней и нижней челюсти; локализацию имплантации учитывали при анализе, однако отдельный стратифицированный анализ по челюстям не проводили ввиду ограниченного объема выборки. Анализировали высоту и ширину альвеолярного гребня, толщину кортикальной пластинки, рентгенологическую плотность кости в зоне предполагаемой имплантации и тип кости по классификации Lekholm и Zarb [6, 10]. Плотность кости измеряли в стандартизированных областях интереса в центре планируемого имплантата, исключая зоны артефактов.

В подгруппе из 32 пациентов (18 с остеопорозом и 14 без остеопороза) при формировании ложа под имплантат производили забор цилиндрического костного фрагмента диаметром 2,0–2,5 мм с помощью тrefин-сверла. Биоптаты фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, проводили стандартную декальциацию, заливку в парафин и изготовление серийных продольных срезов. Окраску выполняли гематоксилином и эозином, а также по Массону.

Гистоморфометрическое исследование включало определение объемной доли костной ткани (BV/TV), толщины трабекул, их числа на единицу длины, межтрабекулярного расстояния, площади остеоидной ткани и относительного количества остеокластов. Дополнительно выполняли иммуногистохимическое исследование с использованием антител к остеокальцину и белкам системы RANK/RANKL/OPG [9, 11].

Установку имплантатов проводили по стандартному хирургическому протоколу с соблюдением принципов атравматичной хирургии и постоянным охлаждением инструмента. Под стандартным протоколом понимали последовательное препарирование ложа пилотным сверлом с последующим поэтапным расширением в соответствии с клинической ситуацией и рекомендациями производителя. В участках кости D1–D2 выполняли полный протокол сверления, тогда как при кости D3–D4 допускали умеренное недопрепарирование завершающего

этапа для повышения первичной стабильности. Длину и диаметр имплантата подбирали индивидуально по данным КЛКТ и параметрам альвеолярного гребня; сравнительная оценка различных имплантационных систем и характеристик поверхности не входила в задачи настоящей работы. Первичную стабильность оценивали методом резонансного частотного анализа с регистрацией показателя ISQ в вестибуло-оральном и мезиодистальном направлениях и расчетом среднего значения.

Клиническое наблюдение осуществляли через 2, 6 и 12 месяцев после установки имплантатов. Контроль через 2 месяца был выбран для ранней оценки заживления мягких тканей, признаков воспаления и начальной стабильности до этапа функциональной нагрузки; сроки 6 и 12 месяцев использовали для оценки ранней маргинальной ремоделиации кости и клинического функционирования имплантатов. Оценивали наличие боли, признаков воспаления периимплантатных тканей, подвижности имплантата, состояние слизистой оболочки и маргинальную потерю кости по данным прицельной внутриротовой рентгенографии.

Статистическую обработку результатов выполняли методами вариационной статистики. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро–Уилка. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение; при нормальном распределении различия между группами оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, при ненормальном — *U*-критерия Манна–Уитни. Категориальные признаки сравнивали с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициентов Пирсона или Спирмена в зависимости от распределения данных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ показал, что у пациентов основной группы доля участков с типом кости D3–D4 достигала 78,6%, тогда как в группе сравнения этот показатель составлял 42,9%. Среднее значение рентгенологической плотности кости в зоне имплантации, выраженное в единицах Хаунсфилда (HU), составило 452 ± 118 у пациентов с остеопорозом против 721 ± 146 в группе сравнения ($p < 0,001$). Средний показатель коэффициента стабильности имплантатов (ISQ) также был ниже в основной группе — $62,3 \pm 5,1$ против $71,4 \pm 4,3$ соответственно ($p < 0,001$).

Гистологическое исследование биоптатов подтвердило наличие типичных для остеопороза изменений микроструктуры кости: истончения и местами прерывистости трабекул, увеличения межтрабекулярных пространств, появления резорбционных лакун и микротрещин. По данным гистоморфометрии, объемная доля костной ткани (BV/TV) у пациентов с остеопорозом составляла $21,3 \pm 4,2\%$, тогда как в группе сравнения — $32,7 \pm 5,1\%$ ($p < 0,001$). Одновременно отмечались уменьшение толщины трабекул и увеличение межтрабекулярного расстояния.

Иммуногистохимический анализ показал снижение экспрессии остеокальцина у пациентов основной группы, а также увеличение отношения RANKL/OPG, что свидетельствовало о смещении баланса ремоделирования в сторону резорбции. Установлена положительная корреляция между BV/TV и величиной ISQ ($r = 0,62$; $p < 0,01$), а также между рентгенологической плотностью кости и первичной стабильностью имплантатов ($r = 0,55$; $p < 0,01$).

Выживаемость имплантатов через 12 месяцев составила 94,7% в основной группе и 98,3% в группе сравнения; с учетом ограниченного объема выборки данное различие рассматривали как клиническую тенденцию, а не как самостоятельный окончательный критерий эффективности. Клинически значимая маргинальная потеря кости более 1,5 мм в течение первого года функционирования достоверно чаще наблюдалась у пациентов с наиболее низкими показателями BV/TV и ISQ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что системный остеопороз сопровождается не только снижением минеральной плотности костной ткани, но и выраженным нарушением ее трабекулярной архитектуры в зоне имплантации. Это согласуется с данными систематических обзоров, в которых подчеркивается роль локального качества кости как одного из ключевых факторов успешной остеоинтеграции у пациентов с остеопорозом [7, 8, 12].

Сочетание КЛКТ-оценки и гистоморфометрического анализа позволило сопоставить лучевые признаки низкой плотности кости с конкретными морфологическими изменениями — снижением BV/TV, истончением трабекул и увеличением межтрабекулярного расстояния. Подобный подход расширяет диагностические возможности предоперационного обследования и соответствует современным представлениям о взаимосвязи томографических и морфометрических характеристик кости [9–11].

С практической точки зрения результаты исследования подтверждают, что остеопороз не является абсолютным противопоказанием к дентальной имплантации, однако требует индивидуализации хирургического и ортопедического протокола. При выявлении признаков кости типа D3–D4 целесообразны более щадящая подготовка ложа, дифференцированный подход к финальному диаметру препарирования, отсроченная функциональная нагрузка и усиленный рентгенологический контроль в ранние сроки после операции [7, 8, 12].

Следует учитывать ряд ограничений исследования. Биопсийная подгруппа была относительно небольшой, поэтому морфометрические и иммуногистохимические данные следует рассматривать как результаты пилотного этапа. Работа была ориентирована на ранние результаты и не предусматривала отдельной стратификации по полу, локализации имплантации (верхняя/нижняя челюсть), фармакотерапии остеопороза и типу имплантационной системы; отдельного анализа влияния антирезорбтивной терапии не проводили, хотя данный фактор клинически значим в связи с риском медикаментозно-ассоциированного остеонекроза челюстей. В связи с этим различия по 12-месячной выживаемости имплантатов целесообразно трактовать как тенденцию, требующую подтверждения в более крупных исследованиях. Дальнейшие наблюдения должны включать расширение гистоморфометрической подгруппы, стратифицированный анализ по анатомической локализации и полу, учет антирезорбтивной терапии и продление периода наблюдения не менее чем до 24–36 месяцев.

ВЫВОДЫ

У пациентов с системным остеопорозом в зоне дентальной имплантации достоверно чаще выявляются признаки кости

типов D3–D4, снижаются показатели рентгенологической плотности и ухудшаются гистоморфометрические характеристики костной ткани. Снижение BV/TV, истончение трабекул и увеличение отношения RANKL/OPG ассоциируются с меньшей первичной стабильностью имплантатов и более

высоким риском ранней маргинальной потери кости. Комплексная предоперационная оценка, включающая КЛКТ и, при возможности, морфологический анализ, позволяет стратифицировать риск и индивидуализировать протокол имплантации у пациентов с остеопорозом.

Литература

1. Батищева Н. Н., Корнеева Е. Н., Киселева Е. В. Клинико-морфологическая оценка качества костной ткани челюсти при подготовке к дентальной имплантации. *Российская стоматология*. 2022; 8 (3): 25–31.
2. Сенькина А. Ю., Ворошилова Л. А., Тишкин В. В. Оценка оптической плотности костной ткани при дентальной имплантации. *Российская стоматология*. 2023; 12 (3): 40–46.
3. Шевченко А. В., Жукова И. Г., Логинов В. А. Определение плотности костной ткани челюстей при дентальной имплантации. *Медицинские новости*. 2020; 5: 52–57.
4. Мартынова Е. В. Остеопороз в дентальной имплантологии: экспериментальное моделирование и клиническая диагностика [диссертация]. М., 2024; 156 с.
5. Гильмутдинова А. Ф., Нуриева Э. Р., Зиятдинов К. Р. Морфологическая оценка результатов дентальной имплантации. *Казанский медицинский журнал*. 2023; 104 (4): 567–73.
6. Панов А. А., Кузнецов С. В., Романов П. В. Оценка рентгенологической плотности и типа костной ткани при планировании дентальной имплантации. *Современная стоматология*. 2022; 2: 15–21.
7. Santiago Júnior JF, da Silva-Neto JP, Nary Filho H, et al. Dental


- implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 47 (4): 480–91.
8. Lemos CAA, de Oliveira AS, Faé DS, et al. Do dental implants placed in patients with osteoporosis have higher risks of failure and marginal bone loss compared to those in healthy patients? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2023; 27 (3): 1301–14.
9. Oliveira MR, Gonçalves A, Gabrielli MAC, et al. Evaluation of alveolar bone quality: correlation between histomorphometric analysis and Lekholm and Zarb classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 77 (5): 987–95.
10. Roze J, Boffano P, Viterbo S, et al. Revised, computed tomography-based Lekholm and Zarb jawbone quality classification. *Int J Prosthodont*. 2023; 31 (4): 342–5.
11. Koodaryan R, Hafezeqoran A, Jabbari S. Histomorphometric analysis of osseointegrated intraosseous dental implants: a scoping review. *J Funct Biomater*. 2022; 13 (11): 672–84.
12. Mohajerani H, Roozbeh N, Taherian S, et al. Impact of osteoporosis on dental implant survival, failure, and marginal bone loss: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024; 13 (19): 6719.

References

1. Batishcheva NN, Korneeva EN, Kiseleva EV. Kliniko-morfologicheskaya otsenka kachestva kostnoi tkani chelyusti pri podgotovke k dental'noi implantatsii. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2022; 8 (3): 25–31. Russian.
2. Senkina AYU, Voroshilova LA, Tishkin VV. Otsenka opticheskoi plotnosti kostnoi tkani pri dental'noi implantatsii. *Rossiiskaya stomatologiya*. 2023; 12 (3): 40–46. Russian.
3. Shevchenko AV, Zhukova IG, Loginov VA. Opredelenie plotnosti kostnoi tkani chelyustei pri dental'noi implantatsii. *Meditsinskie novosti*. 2020; (5): 52–57. Russian.
4. Martynova EV. Osteoporoz v dental'noi implantologii: eksperimental'noe modelirovanie i klinicheskaya diagnostika [dissertation]. M., 2024; 156 p. Russian.
5. Gil'mutdinova AF, Nurieva ER, Ziyatdinov KR. Morfologicheskaya otsenka rezul'tatov dental'noi implantatsii. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2023; 104 (4): 567–73. Russian.
6. Panov AA, Kuznetsov SV, Romanov PV. Otsenka rentgenologicheskoi plotnosti i tipa kostnoi tkani pri planirovanii dental'noi implantatsii. *Sovremennaya stomatologiya*. 2022; 2: 15–21. Russian.
7. Santiago Júnior JF, da Silva-Neto JP, Nary Filho H, et al. Dental

- implants in patients with osteoporosis: a systematic review with meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 47 (4): 480–91.
8. Lemos CAA, de Oliveira AS, Faé DS, et al. Do dental implants placed in patients with osteoporosis have higher risks of failure and marginal bone loss compared to those in healthy patients? A systematic review with meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2023; 27 (3): 1301–14.
9. Oliveira MR, Gonçalves A, Gabrielli MAC, et al. Evaluation of alveolar bone quality: correlation between histomorphometric analysis and Lekholm and Zarb classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 77 (5): 987–95.
10. Roze J, Boffano P, Viterbo S, et al. Revised, computed tomography-based Lekholm and Zarb jawbone quality classification. *Int J Prosthodont*. 2023; 31 (4): 342–5.
11. Koodaryan R, Hafezeqoran A, Jabbari S. Histomorphometric analysis of osseointegrated intraosseous dental implants: a scoping review. *J Funct Biomater*. 2022; 13 (11): 672–84.
12. Mohajerani H, Roozbeh N, Taherian S, et al. Impact of osteoporosis on dental implant survival, failure, and marginal bone loss: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024; 13 (19): 6719.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КСЕРОСТОМИЕЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С. К. Хетагуров , А. А. Садаева, Р. У. Шовхалова, Б. И. Мурзабеков, З. С. Довлетмурзаев, Ж.-М. Озкан, Д. А. Сугаипова, Д. И. Бетерсултанова, И. И. Олейник


Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

Медикаментозная ксеростомия широко распространена на фоне полипрагмазии у пациентов старших возрастных групп и существенно влияет на стоматологический статус и качество жизни. Целью исследования было оценить клинико-лабораторные характеристики ротовой жидкости (РЖ) у пациентов с ксеростомией, развившейся на фоне приема лекарственных препаратов (ЛП) с ксерогенным эффектом, и определить связь между суммарной ксерогенной нагрузкой, показателями слюноотделения и изменениями состава РЖ. В исследование включено 60 человек 45–75 лет. Основная группа — 40 пациентов с жалобами на сухость во рту продолжительностью не менее 3 месяцев при одновременном приеме двух и более ЛП с известным ксерогенным потенциалом. Контрольная группа — 20 здоровых лиц без признаков ксеростомии и без регулярного приема ЛП. Проводили анкетирование (опросник Xerostomia Inventory), клиническое стоматологическое обследование, сиалометрию нестимулированной и стимулированной РЖ, а также лабораторное исследование РЖ с определением pH, буферной емкости, общего содержания белка, активности альфа-амилазы, уровней глюкозы и лактата. У пациентов основной группы выявлены выраженная гипосаливация, снижение pH и буферной емкости РЖ, повышение общего содержания белка и активности альфа-амилазы, а также более высокая частота множественного кариеса, кандидозного стоматита и атрофических изменений слизистой оболочки полости рта по сравнению с контрольной группой. Таким образом, медикаментозная ксеростомия сопровождается выраженными количественными и качественными изменениями РЖ, ухудшением стоматологического статуса и снижением качества жизни. Комплексная клинико-лабораторная оценка РЖ позволяет объективизировать тяжесть ксеростомии и обосновать индивидуализированные программы профилактики и лечения.

Ключевые слова: ксеростомия, гипосаливация, ротовая жидкость, слюна, лекарственные препараты, сиалометрия, стоматологический статус

Вклад авторов: С. К. Хетагуров — концепция и дизайн исследования, научное руководство, редактирование рукописи; А. А. Садаева, Р. У. Шовхалова, Б. И. Мурзабеков — сбор клинического материала, анкетирование пациентов, написание рукописи; Д. И. Бетерсултанова, И. И. Олейник — проведение стоматологического обследования, сиалометрии и формирование базы первичных данных; З. С. Довлетмурзаев, Ж.-М. Озкан, Д. А. Сугаипова — лабораторный этап исследования, статистическая обработка результатов, оформление рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (протокол № 5 от 20 сентября 2025 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование не включало эксперименты на животных.

 **Для корреспонденции:** Сослан Казбекович Хетагуров
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Республика Северная Осетия – Алания, Россия; asp358888@yandex.ru

Статья получена: 19.03.2026 **Статья принята к печати:** 03.04.2026 **Опубликована онлайн:** 22.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.016

Авторские права: © 2026 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ORAL FLUID CHANGES IN XEROSTOMIA PATIENTS ON MEDICATIONS: CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS

Khetagurov SK , Sadaeva AA, Shovkhalova RU, Murzabekov BI, Dovletmurzaev ZS, Ozkan Zh-M, Sugaipova DA, Betersultanova DI, Oleinik II
North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Drug-induced xerostomia is common among elderly patients taking multiple medications. The condition significantly affects dental health and quality of life. This study aimed to evaluate the clinical and laboratory characteristics of oral fluid (OF) in xerostomia patients taking xerogenic medications, and to assess associations between total xerogenic load, salivary flow rates, and OF composition. The study included 60 people aged 45–75 years. The treatment group consisted of 40 patients with at least 3 months of dry mouth history and routine intake of two or more medications with known xerogenic potential. The control group included 20 healthy individuals exhibiting no signs of xerostomia and not taking medications routinely. We used the Xerostomia Inventory questionnaire to collect data from the participants; they also underwent clinical dental examination and sialometry for unstimulated and stimulated oral fluid (OF). The fluid samples were examined in the laboratory to determine pH, buffer capacity, total protein content, alpha-amylase activity, glucose and lactate levels. Compared to the control group, patients in the treatment group showed marked hyposalivation, decreased OF pH and buffer capacity, increased total protein content and alpha-amylase activity, and tended more often to have multiple caries lesions, candidal stomatitis, and atrophic changes in the oral mucosa. Thus, drug-induced xerostomia is accompanied by pronounced quantitative and qualitative changes in OF as well dental health and quality of life deterioration. A comprehensive clinical and laboratory assessment of OF provides an objective measure of xerostomia severity and enables compilation of tailored prevention and treatment programs.

Keywords: xerostomia, hyposalivation, oral fluid, saliva, medications, sialometry, dental health status

Author contribution: Khetagurov SK — concept and design of the study, supervision, manuscript editing; Sadaeva AA, Shovkhalova RU, Murzabekov BI — collection of clinical material, patient survey, manuscript authoring; Betersultanova DI, Oleinik II — oral health examination, sialometry, and compilation of the primary database; Dovletmurzaev ZS, Ozkan Zh-M, Sugaipova DA — laboratory tests, statistical processing of results, manuscript formalization.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the local Ethics Committee of North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No. 5 of September 20, 2025). All participants have voluntarily signed informed consent forms. The study did not involve animal experiments.

 **Correspondence should be addressed:** Soslan Kazbekovich Khetagurov
Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, 362019, North Ossetia–Alania, Russia; asp358888@yandex.ru

Received: 19.03.2026 **Accepted:** 03.04.2026 **Published online:** 22.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.016

Copyright: © 2026 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Физиология слюноотделения и состав ротовой жидкости имеют принципиальное значение для поддержания стоматологического здоровья. В норме слюна обеспечивает увлажнение слизистой оболочки, участвует в формировании пищевого комка, поддерживает реминерализацию твердых тканей зубов, регулирует кислотно-щелочное равновесие и выполняет выраженные защитные функции благодаря ферментам, муцинам и иммунным белкам [1, 2].

Ксеростомия — это субъективное ощущение сухости в полости рта, которое может сочетаться со снижением слюноотделения, качественными изменениями секрета или нарушением распределения слюны по поверхности слизистой оболочки [3–5]. Жалобы на сухость во рту часто встречаются во взрослой популяции и особенно характерны для пациентов старших возрастных групп [6, 7].

Этиологические факторы ксеростомии многообразны и включают аутоиммунные заболевания, эндокринные и метаболические нарушения, хроническую соматическую патологию, лучевую терапию области головы и шеи, а также длительный прием лекарственных препаратов [5, 8–13]. Среди медикаментов наиболее выраженный ксерогенный потенциал описан для антидепрессантов, анксиолитиков, нейролептиков, антигипертензивных средств, диуретиков, антиаритмических и антигистаминных препаратов [6, 11–13].

Клинические проявления медикаментозной ксеростомии включают постоянное ощущение сухости во рту, жажду, трудности при глотании сухой пищи, нарушения речи, изменение вкуса, жжение слизистой оболочки и языка, а также ухудшение переносимости съемных протезов [4, 7, 12]. Длительный дефицит слюны повышает риск множественного и корневого кариеса, кандидозного поражения слизистой оболочки и атрофических изменений языка [4, 7, 12].

Диагностика ксеростомии основывается на сочетании клинической оценки и объективных методов исследования. Для количественной характеристики субъективных симптомов широко применяют стандартизированные опросники, в том числе Xerostomia Inventory, а объективную оценку секреторной функции проводят с помощью сиалометрии нестимулированной и стимулированной ротовой жидкости [14–16].

Лабораторное исследование ротовой жидкости позволяет дополнительно оценить pH, буферную емкость, белковый состав и ферментативную активность слюны, что расширяет возможности объективной оценки степени гипосаливации и риска стоматологических осложнений [1, 2, 17]. В условиях полипрагмазии именно сочетанная клиничко-лабораторная характеристика ротовой жидкости представляется наиболее информативной [5, 6, 11–13, 18].

Вместе с тем остаются недостаточно изученными взаимосвязи между суммарной ксерогенной нагрузкой медикаментозной терапии и конкретными клиничко-лабораторными изменениями ротовой жидкости у пациентов с ксеростомией.

Цель исследования — оценить клиничко-лабораторные характеристики ротовой жидкости у пациентов с ксеростомией, развившейся на фоне приема лекарственных препаратов с ксерогенным эффектом, и определить связь между ксерогенной медикаментозной нагрузкой, показателями слюноотделения и изменениями состава ротовой жидкости.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в формате одномоментного сравнительного клиничко-лабораторного наблюдения на

базе стоматологической клиники и терапевтического отделения многопрофильного стационара.

В исследование включено 60 пациентов обоего пола в возрасте 45–75 лет. Основную группу составили 40 пациентов, предъявлявших жалобы на сухость во рту в течение не менее 3 месяцев и принимающих системно два и более лекарственных препарата с потенциальным ксерогенным эффектом в течение не менее 6 месяцев. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста, не имевших жалоб на сухость во рту и не принимавших систематически лекарственных препаратов, за исключением эпизодического использования ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств.

К ксерогенным препаратам относили антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики, основные группы антигипертензивных средств, диуретики, антиаритмические и антигистаминные препараты на основании данных литературы [8, 9, 11–13, 18]. Критерии исключения: наличие синдрома Шегрена и других аутоиммунных заболеваний, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая почечная или печеночная недостаточность, перенесенная лучевая терапия головы и шеи, злоупотребление алкоголем, острые инфекционные и воспалительные заболевания на момент обследования, беременность и лактация.

Для всех пациентов проводили стандартное стоматологическое обследование. Оценивали жалобы, анамнез заболевания и жизни, структуру и длительность медикаментозной терапии. Выполняли осмотр полости рта с оценкой состояния слизистой оболочки, языка, губ и десен, регистрировали наличие участков атрофии, эритемы, трещин, эрозий, налетов, а также признаков кандидозного поражения. Для характеристики стоматологического статуса рассчитывали индекс КПУ по общепринятой методике.

Субъективную выраженность ксеростомии оценивали с использованием опросника Xerostomia Inventory (XI) в адаптированной модификации [14, 15]. Пациент заполнял опросник самостоятельно, при необходимости с помощью врача, после чего подсчитывали суммарный балл; более высокие значения отражали большую выраженность субъективного ощущения сухости во рту.

Количественную оценку слюноотделения проводили методом сиалометрии по Navazesh [16]. Сбор нестимулированной ротовой жидкости выполняли в утренние часы, не ранее чем через 2 ч после приема пищи, напитков, курения и гигиенических процедур. Пациент находился в положении сидя, дышал через нос и каждые 30 с сплевывал образующуюся слюну в градуированную пробирку в течение 5 мин. Скорость слюноотделения рассчитывали в мл/мин.

Стимулированное слюноотделение определяли после жевания стандартной парафиновой пластинки массой 1,0 г в течение 5 мин; образующуюся слюну собирали в отдельную градуированную пробирку, после чего вычисляли скорость стимулированного слюноотделения. Пороговыми значениями гипосаливации считали менее 0,1 мл/мин для нестимулированной и менее 0,5 мл/мин для стимулированной ротовой жидкости [5, 16].

После сбора образцы центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин; надосадочную жидкость использовали для биохимического анализа не позднее чем через 2 ч после забора. Основные аналитические режимы, используемые реактивы и оборудование представлены в таблице.

Таблица. Основные аналитические режимы, реактивы и оборудование, использованные в исследовании

| Показатель/этап | Метод, реагенты и оборудование |
|--------------------------|--|
| Преаналитический этап | Образцы собирали в градуированные пробирки, затем центрифугировали при 3000 об./мин в течение 10 мин на лабораторной центрифуге CM-6M (ELMI Ltd., Латвия). Для последующего анализа использовали надосадочную жидкость |
| pH ротовой жидкости | pH определяли сразу после центрифугирования на настольном pH-метре SevenCompact S220 (Mettler Toledo, Швейцария) с комбинированным стеклянным электродом InLab Expert Pro-ISM; трехточечную калибровку проводили по стандартным буферным растворам с pH 4,01; 6,86; 9,18 |
| Буферная емкость | Для 1,0 мл ротовой жидкости последовательно вносили по 0,1 мл 0,01 моль/л HCl и 0,01 моль/л NaOH с использованием одноканальных микродозаторов Research plus (Eppendorf AG, Германия) до изменения pH на 1,0 ед.; объем затраченного титранта фиксировали |
| Общее содержание белка | Биуретовый метод: к 20 мкл ротовой жидкости добавляли 1,0 мл биуретового реактива, смесь инкубировали 10 мин при 37 °C; оптическую плотность регистрировали при 540 нм на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 1904 Plus (Awareness Technology, США) |
| Активность альфа-амилазы | Кинетический колориметрический метод на хромогенном субстрате: 20 мкл образца + 1,0 мл рабочего реактива; измерение проводили при 405 нм на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 1904 Plus (Awareness Technology, США) |
| Глюкоза | Глюкозооксидазно-пероксидазный метод (GOD-PAP): 10 мкл образца + 1,0 мл реактива, инкубация 10 мин при 37 °C; фотометрия при 505 нм на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 1904 Plus (Awareness Technology, США) |
| Лактат | Энзиматический колориметрический метод: 20 мкл образца + 1,0 мл реактива, инкубация 10 мин при 37 °C; учет результата при 540 нм на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 1904 Plus (Awareness Technology, США) |
| Микроскопия осадка | Нативные препараты осадка ротовой жидкости изучали при увеличении $\times 100$ и $\times 400$ на световом микроскопе Primo Star (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия); оценивали количество эпителиальных клеток, лейкоцитов и наличие дрожжеподобных грибов |

Для оценки медикаментозной нагрузки анализировали назначенную терапию. Каждому препарату, обладающему ксерогенным эффектом, присваивали условный балл в зависимости от степени выраженности влияния на слюноотделение по данным литературы [11–13, 18]. Сумма баллов для каждого пациента рассматривалась как интегральный показатель ксерогенной нагрузки.

Статистическую обработку проводили с использованием стандартных пакетов прикладных программ. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро–Уилка. Результаты представляли как $M \pm SD$ при нормальном распределении и как $Me (Q_1; Q_3)$ при его нарушении. Для сравнения количественных показателей между группами использовали *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни, для категориальных признаков — критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили методом Пирсона или Спирмена в зависимости от характера распределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов основной группы составил $62,3 \pm 7,4$ года, контрольной — $60,8 \pm 6,9$ года; различия не достигали статистической значимости. Женщины преобладали в обеих группах. Среднее число одновременно принимаемых лекарственных препаратов в основной группе достигало $4,8 \pm 1,6$, в контрольной группе этот показатель не превышал $0,9 \pm 0,4$, что указывало на существенно более высокую медикаментозную нагрузку у пациентов с ксеростомией.

Все пациенты основной группы предъявляли жалобы на сухость во рту различной степени выраженности. При анализе ответов по опроснику Xerostomia Inventory средний суммарный балл составил $37,8 \pm 6,1$, что соответствовало выраженной ксеростомии. Наиболее типичными были указания на постоянное ощущение сухости, необходимость держать воду рядом, трудности при глотании сухой пищи и нарушения сна из-за потребности пить воду ночью. В

контрольной группе суммарный балл XI составил $16,3 \pm 3,2$; жалобы носили эпизодический характер и не влияли на качество жизни.

При клиническом обследовании полости рта у пациентов основной группы слизистая оболочка чаще была бледной или умеренно гиперемированной, истонченной, с матовой поверхностью и выраженной липкостью. На языке нередко выявляли участки атрофии сосочков, сглаживание рельефа и отдельные трещины. Индекс КПУ у пациентов с ксеростомией был достоверно выше и составил $21,4 \pm 5,2$, тогда как в контрольной группе — $15,8 \pm 4,1$ ($p < 0,01$). В основной группе значительно чаще выявляли множественные очаги кариозного поражения, в том числе корневого кариеса, а также некариозные поражения твердых тканей зубов.

Кандидозный стоматит, преимущественно в эритематозной и псевдомембранозной формах, диагностировали у 32,5% пациентов основной группы. Эти пациенты предъявляли жалобы на жжение и болезненность слизистой оболочки, усиливающиеся при приеме острой и горячей пищи. В контрольной группе признаки кандидозного поражения отмечались лишь у одного обследованного (5%). Атрофический глоссит регистрировали приблизительно у четверти пациентов основной группы, тогда как в контрольной группе подобные изменения выявляли эпизодически.

Результаты сиалометрии продемонстрировали выраженную гипосаливацию у пациентов основной группы. Скорость нестимулированного слюноотделения составила в среднем $0,08 \pm 0,03$ мл/мин и была существенно ниже показателя контрольной группы, равного $0,32 \pm 0,09$ мл/мин ($p < 0,001$). Скорость стимулированного слюноотделения у пациентов с ксеростомией составила $0,32 \pm 0,11$ мл/мин, тогда как в контрольной группе — $0,86 \pm 0,21$ мл/мин ($p < 0,001$). У большинства пациентов основной группы оба показателя соответствовали выраженной степени гипосаливации.

Лабораторное исследование ротовой жидкости выявило значимые качественные изменения. Средний показатель pH в основной группе составил $6,47 \pm 0,21$,

что было достоверно ниже значения контрольной группы, равного $6,86 \pm 0,18$ ($p < 0,01$). Буферная емкость ротовой жидкости у пациентов с ксеростомией была снижена, что проявлялось более быстрым изменением pH при добавлении титрантов. Общее содержание белка в ротовой жидкости основной группы было повышено по сравнению с контролем, что можно рассматривать как отражение компенсаторной перестройки секреторной функции слюнных желез.

Активность альфа-амилазы в основной группе была также достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Одновременно отмечалось умеренное повышение уровня глюкозы и лактата. При микроскопическом исследовании выявлено увеличение количества слущенных эпителиальных клеток и лейкоцитов, а также более частое обнаружение дрожжеподобных грибов рода *Candida*, что согласовывалось с клиническими проявлениями кандидозного стоматита.

Анализ медикаментозной терапии подтвердил значимую роль ксерогенных препаратов в формировании гипосаливации. Среди пациентов основной группы преобладали лица, получавшие антидепрессанты и антигипертензивные средства в различных комбинациях. Средний интегральный показатель ксерогенной нагрузки составил $7,1 \pm 2,4$ условных единиц. Корреляционный анализ выявил статистически значимую отрицательную связь между суммарным ксерогенным баллом и скоростью нестимулированного, а также стимулированного слюноотделения, тогда как с суммарным баллом по Xerostomia Inventory наблюдалась положительная корреляция.

Таким образом, у пациентов, длительно принимающих ксерогенные лекарственные препараты, формируется стойкая гипосаливация с выраженными клиническими проявлениями ксеростомии и комплексом количественных и качественных изменений ротовой жидкости, неблагоприятно влияющих на состояние стоматологического здоровья.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что медикаментозная ксеростомия и гипосаливация особенно часто встречаются у пациентов старших возрастных групп, получающих комбинированную терапию по поводу хронических соматических заболеваний [5–7, 11–13, 18]. Выявленные значения скорости нестимулированного и стимулированного слюноотделения соответствуют выраженной гипофункции слюнных желез и согласуются с подходами, используемыми в клинических рекомендациях и обзорных работах [5, 7, 16].

Высокие баллы по Xerostomia Inventory у пациентов основной группы подтверждают значимое влияние сухости во рту на повседневную активность и качество жизни. Выявленная связь между суммарной ксерогенной нагрузкой и выраженностью субъективных жалоб соответствует данным о роли полипрагмазии в патогенезе ксеростомии [6, 13–15, 18].

Характер клинических проявлений в виде множественного кариеса, некариозных поражений твердых тканей зубов, кандидозного стоматита и атрофического глоссита отражает последствия длительного дефицита слюны и изменения ее состава. Снижение pH и буферной емкости ротовой жидкости создает более благоприятные условия для роста кариесогенной микрофлоры и деминерализации

эмали, что объясняет более высокие значения индекса КПУ у пациентов основной группы [1, 2, 7, 12, 17].

Повышение общего содержания белка и активности альфа-амилазы можно рассматривать как проявление компенсаторной перестройки секреторной функции слюнных желез при снижении общего объема секрета. Более частое обнаружение дрожжеподобных грибов рода *Candida* и высокий уровень клинически выраженного кандидозного стоматита свидетельствуют о нарушении местного иммунитета и изменении микробного биоценоза полости рта [2, 7, 12].

Полученные данные подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ксеростомией. Коррекция медикаментозной терапии при участии терапевта, кардиолога, психиатра или других специалистов с учетом ксерогенных свойств препаратов может способствовать уменьшению симптоматики и частичной нормализации слюноотделения [5, 11–13]. В случаях, когда изменение терапии невозможно, возрастает значение местных симптоматических мероприятий, направленных на стимуляцию слюноотделения, применение слюнозаменителей, оптимизацию гигиены полости рта и профилактику кариеса и кандидоза [5, 13].

Практически значимым представляется включение в протокол обследования пациентов с жалобами на сухость во рту не только сиалометрии, но и расширенного лабораторного исследования ротовой жидкости с оценкой pH, буферной емкости, белкового профиля и ферментативной активности. Такой подход позволяет более точно объективизировать тяжесть медикаментозной ксеростомии и использовать полученные показатели для мониторинга эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшая выборка, одномоментный характер наблюдения и отсутствие стратифицированного анализа по отдельным классам ксерогенных препаратов. В дальнейшем целесообразно проведение проспективных исследований с включением большего числа пациентов и сравнением различных схем профилактики и лечения медикаментозной ксеростомии.

ВЫВОДЫ

У пациентов с ксеростомией, развившейся на фоне приема лекарственных препаратов с ксерогенным эффектом, формируется выраженная гипосаливация с достоверным снижением скорости нестимулированного и стимулированного слюноотделения, снижением pH и буферной емкости ротовой жидкости, а также повышением общего содержания белка и активности альфа-амилазы. Медикаментозная ксеростомия сопровождается высокой частотой множественного кариеса, некариозных поражений твердых тканей зубов, кандидозного стоматита и атрофических изменений слизистой оболочки полости рта, что приводит к ухудшению стоматологического статуса и снижению качества жизни пациентов. Комплексная оценка клинико-лабораторных характеристик ротовой жидкости позволяет объективизировать тяжесть медикаментозной ксеростомии, установить связь между ксерогенной медикаментозной нагрузкой и степенью гипосаливации, а также служит основой для разработки индивидуализированных программ профилактики и лечения.

Литература

1. Афанасьев В. В., Мирзакулова Г. Ф. Ротовая жидкость и ее диагностическое значение: учебное пособие. М.: Медицина, 2022; 120 с.
2. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekstrom J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol.* 2015; 60 (6): 863–74.
3. Волосова М. А., Петрова Е. Н., Захаров А. В. Ксеростомия: клиническое значение и подходы к диагностике в терапевтической стоматологии. *Российский стоматологический журнал.* 2020; 23 (4): 45–52.
4. Sreebny LM, Valdin A. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 66 (4): 451–8.
5. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2014; 145 (8): 867–73.
6. Villa A, Abati S. Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Aust Dent J.* 2011; 56 (3): 290–5.
7. Turner MD, Ship JA. Dry Mouth and Its Effects on the Oral Health of Elderly People. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138 (Suppl 1): 15–20.
8. Аракелян М. Г., Костина И. А., Воробьева О. В. Медикаментозная ксеростомия: патогенез, клиника, принципы терапии. *Стоматология.* 2020; 99 (2): 62–68.
9. Антонова Е. А., Лебедева Н. Н. Влияние лекарственных препаратов на слюноотделение и состояние полости рта у пациентов с хроническими заболеваниями. *Клиническая стоматология.* 2021; 1: 23–29.
10. Поляков И. В., Решетов И. В. Состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов после лучевой терапии злокачественных опухолей головы и шеи. *Онкостоматология.* 2022; 2 (1): 15–22.
11. Villa A, Wolff A, Aframian D, Vissink A, Ekstrom J, Proctor G, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig.* 2015; 19 (7): 1563–80.
12. Aliko A, Wolff A, Dawes C, Aframian D, Proctor G, Ekstrom J, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120 (2): 185–206.
13. Wolff A, Joshi RK, Ekstrom J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D.* 2017; 17 (1): 1–28.
14. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health.* 1999; 16 (1): 12–17.
15. Thomson WM, Williams SM. Further testing of the Xerostomia Inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89 (1): 46–50.
16. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 694: 72–77.
17. Гилева О. С., Кузнецова Л. В., Смирнова Н. Ю. Диагностика и лечение ксеростомии в стоматологической практике: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2023. 164 с.
18. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD. Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent.* 2000; 60 (1): 12–20.

References

1. Afanas'ev VV, Mirzakulova GF. Rotovaya zhidkost' i ee diagnosticheskoe znachenie: uchebnoe posobie. M.: Medicina, 2022; 120 s. Russian.
2. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekstrom J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol.* 2015; 60 (6): 863–74.
3. Volosova MA, Petrova EN, Zaharov AV. Kserostomiya: klinicheskoe znachenie i podhody k diagnostike v terapevticheskoy stomatologii. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal.* 2020; 23 (4): 45–52. Russian.
4. Sreebny LM, Valdin A. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 66 (4): 451–8.
5. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2014; 145 (8): 867–73.
6. Villa A, Abati S. Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study. *Aust Dent J.* 2011; 56 (3): 290–5.
7. Turner MD, Ship JA. Dry Mouth and Its Effects on the Oral Health of Elderly People. *J Am Dent Assoc.* 2007; 138 (Suppl 1): 15–20.
8. Arakelyan MG, Kostina IA, Vorobeva OV. Medikamentoznaya kserostomiya: patogenez, klinika, principy terapii. *Stomatologiya.* 2020; 99 (2): 62–68. Russian.
9. Antonova EA, Lebedeva NN. Vliyanie lekarstvennykh preparatov na slyunootdelenie i sostoyanie polosti rta u pacientov s khronicheskimi zabolevaniyami. *Klinicheskaya stomatologiya.* 2021; 1: 23–29. Russian.
10. Polyakov IV, Reshetov IV. Sostoyanie slizistoy obolochki polosti rta u pacientov posle luchevoj terapii zlokachestvennykh opuholej golovy i shei. *Onkostomatologiya.* 2022; 2 (1): 15–22. Russian.
11. Villa A, Wolff A, Aframian D, Vissink A, Ekstrom J, Proctor G, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig.* 2015; 19 (7): 1563–80.
12. Aliko A, Wolff A, Dawes C, Aframian D, Proctor G, Ekstrom J, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: clinical implications of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 120 (2): 185–206.
13. Wolff A, Joshi RK, Ekstrom J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D.* 2017; 17 (1): 1–28.
14. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health.* 1999; 16 (1): 12–17.
15. Thomson WM, Williams SM. Further testing of the Xerostomia Inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89 (1): 46–50.
16. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 694: 72–77.
17. Gileva OS, Kuznecova LV, Smirnova NYu. Diagnostika i lechenie kserostomii v stomatologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachej. SPb.: SpecLit; 2023. 164 s. Russian.
18. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD. Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent.* 2000; 60 (1): 12–20.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

З. Р. Дзараева[✉], А. А. Дулаева, Л. Р. Дудаева, К. А. Макиева, З. С. Цахилова, С. С. Алахвердиева, Х. М. Сагилаева, М. А. Курмагомедов, У. Л. Джафаров

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ожирение усиливают системное воспаление, нарушения микроциркуляции и иммунного ответа, что может утяжелять течение хронического генерализованного пародонтита. Сравнительная оценка клинико-рентгенологических проявлений заболевания при этих состояниях важна для междисциплинарного ведения пациентов. Целью исследования было провести сравнительную оценку клинико-рентгенологических проявлений хронического генерализованного пародонтита (ХГП) у пациентов с СД2, ожирением и без соматической патологии. Обследовали 90 пациентов 35–60 лет с ХГП средней степени тяжести, разделенных на три сопоставимые по полу и возрасту группы по 30 человек: без соматической патологии, с СД2 и с ожирением. Оценивали ОНI-S, SBI, глубину пародонтальных карманов (ГПК), потерю клинического прикрепления (КУП) и рентгенологические признаки резорбции кости; выполняли корреляционный анализ с HbA1c, ИМТ и липидным профилем. Индекс ОНI-S составил $1,8 \pm 0,3$ в I группе, $2,3 \pm 0,4$ во II и $2,2 \pm 0,5$ в III; SBI — $42 \pm 9\%$, $61 \pm 11\%$ и $56 \pm 10\%$ соответственно ($p < 0,05$ для II и III групп по сравнению с I). ГПК и КУП были выше у пациентов с СД2 и ожирением, чем у пациентов без соматической патологии ($p < 0,05$), тогда как различия между II и III группами не достигали статистической значимости (для ГПК $p = 0,09$). Уровень HbA1c коррелировал с ГПК ($r = 0,42$), КУП ($r = 0,39$) и SBI ($r = 0,36$), а ИМТ — с ГПК ($r = 0,33$) и SBI ($r = 0,35$) ($p < 0,05$). Таким образом, СД2 и ожирение ассоциированы с более неблагоприятными клинико-рентгенологическими проявлениями ХГП; интерпретация межгрупповых различий должна учитывать худшее гигиеническое состояние полости рта у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, коморбидность, системное воспаление, метаболический синдром, HbA1c, резорбция альвеолярной кости

Вклад авторов: З. Р. Дзараева — концепция и дизайн исследования, научное руководство, редактирование текста; А. А. Дулаева — сбор клинического материала, анализ литературы, подготовка рукописи; Л. Р. Дудаева, З. С. Цахилова, С. С. Алахвердиева — клиническое обследование пациентов, формирование базы данных, статистическая обработка; К. А. Макиева, Х. М. Сагилаева, М. А. Курмагомедов, У. Л. Джафаров — интерпретация результатов, оформление списков литературы, редактирование текста.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, (протокол № 6 от 18 марта 2025 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

✉ **Для корреспонденции:** Зарина Руслановна Дзараева
ул. Пушкинская, 40, Владикавказ, 362019, Республика Северная Осетия — Алания, Россия; sogma@minzdrav.alania.gov.ru

Статья получена: 19.03.2026 **Статья принята к печати:** 16.04.2026 **Опубликована онлайн:** 28.04.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.019

CLINICAL COURSE OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS IN OBESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dzaraeva ZR[✉], Dulaeva AA, Dudaeva LR, Makieva KA, Tsakhilova ZS, Alakhverdieva SS, Sagilaeva KhM, Kurmagomedov MA, Dzhafarov UL

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2D) and obesity enhance systemic inflammation, microcirculation and immune disorders, which can make the course of chronic generalized periodontitis more severe. Comparative assessment of clinical and radiological manifestations of the disease in individuals with these conditions is important for interdisciplinary management of patients. The study aimed to conduct comparative assessment of clinical and radiological manifestations of chronic generalized periodontitis (CGP) in patients with T2D obesity and having no somatic disorders. A total of 90 patients with moderate CGP aged 35–60 were assessed, who were stratified into three groups (30 individuals per group) matched for gender and age: without any somatic disorders, with T2D and obesity. OHI-S, SBI, periodontal pocket depth (PPD), clinical attachment loss (CAL), and radiological signs of bone resorption were assessed; the analysis of correlations with HbA1c, BMI, and lipid profile was conducted. OHI-S was 1.8 ± 0.3 in group I, 2.3 ± 0.4 in group II, and 2.2 ± 0.5 in group III; SBI was $42 \pm 9\%$, $61 \pm 11\%$, and $56 \pm 10\%$, respectively ($p < 0.05$ for groups II and III compared to group I). PPD and CAL were higher in obese patients with T2D, than in patients having no somatic disorders ($p < 0.05$), while the differences between groups II and III were non-significant (for PPD $p = 0.09$). HbA1c levels were correlated to PPD ($r = 0.42$), CAL ($r = 0.39$), and SBI ($r = 0.36$); BMI was correlated to PPD ($r = 0.33$) and SBI ($r = 0.35$) ($p < 0.05$). Thus, T2D and obesity are associated with the more adverse clinical and radiological manifestations of CGP; it is necessary to consider poorer oral hygiene in patients with comorbidities when interpreting intergroup differences.

Keywords: chronic generalized periodontitis, type 2 diabetes mellitus, obesity, comorbidity, systemic inflammation, metabolic syndrome, HbA1c, alveolar bone loss

Author contribution: Dzaraeva ZR — study concept and design, scientific advising, manuscript editing; Dulaeva AA — clinical material collection, literature review, manuscript writing; Dudaeva LR, Tsakhilova ZS, Alakhverdieva SS — clinical assessment of patients, database creation, statistical processing; Makieva KA, Sagilaeva KhM, Kurmagomedov MA, Dzhafarov UL — interpretation of results, formatting the list of references, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the North Ossetian State Medical Academy (protocol No. 6 dated 18 March 2025). All subjects submitted the informed consent for participation in the study and personal data processing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Zarina R. Dzaraeva
Pushkinskaya, 40, Vladikavkaz, 362019, Republic of North Ossetia–Alania, Russia; sogma@minzdrav.alania.gov.ru

Received: 19.03.2026 **Accepted:** 16.04.2026 **Published online:** 28.04.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.019

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) остается одной из наиболее распространенных воспалительных патологий полости рта, и его все чаще рассматривают как компонент системного воспалительного континуума. По данным анализа GBD 2021, число случаев тяжелого пародонтита в мире в 1990–2021 гг. увеличилось на 91,54%, что подчеркивает устойчивую медико-социальную значимость заболевания [1]. На этом фоне рост распространенности метаболических нарушений, прежде всего сахарного диабета 2-го типа (СД2) и ожирения, усиливает актуальность междисциплинарного анализа поражения тканей пародонта [2, 3].

СД2 сопровождается хронической гипергликемией, накоплением конечных продуктов гликирования, нарушением микроциркуляции и дисфункцией иммунного ответа. Эти механизмы повышают восприимчивость тканей пародонта к воспалению, ускоряют потерю клинического прикрепления и усиливают резорбцию альвеолярной кости [4–6]. Согласно данным систематического обзора и мета-регрессионного анализа проспективных исследований, диабет ассоциирован с более высоким риском развития пародонтита [7], а в современном обзоре отмечено повышение риска возникновения или прогрессирования заболевания на 86% (RR 1,86; 95% ДИ 1,3–2,8) [5].

Ожирение рассматривают как самостоятельный фактор риска воспалительных заболеваний пародонта. Адипокины и провоспалительные цитокины жировой ткани поддерживают хроническое субклиническое воспаление, изменяют реактивность тканей и могут утяжелять течение пародонтита [8–13]. В одном из исследований у 314 молодых взрослых пациентов с ожирением гингивит выявляли в 63,7% случаев, периодонтит III стадии — в 22,6%; увеличение индекса массы тела прямо ассоциировалось с ростом PD, CAL, RD и PI ($p < 0,05$) [11]. В опубликованном систематическом обзоре и метаанализе ожирение было связано с повышением риска пародонтита (OR 1,31; 95% ДИ 1,22–1,41) [14].

Системное воспаление, эндотелиальная дисфункция и метаболические нарушения формируют общий патогенетический фон для пародонтита, СД2, ожирения и сердечно-сосудистой патологии [15]. Вместе с тем прямые сопоставления клинико-рентгенологического фенотипа ХГП у пациентов с СД2 и у пациентов с ожирением в рамках одного диагностического протокола представлены ограниченно. Такая сравнительная оценка важна для клинической маршрутизации пациентов и уточнения факторов, ассоциированных с более тяжелым течением заболевания. Цель исследования — провести сравнительную оценку клинико-рентгенологических проявлений ХГП у пациентов с СД2, ожирением и без соматической патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В сравнительное одномоментное клиническое исследование были включены 90 пациентов (42 мужчины и 48 женщин) в возрасте 35–60 лет (средний возраст $47,3 \pm 6,1$ года) с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести» в стадии обострения или нестойкой ремиссии. Все пациенты были распределены на три группы по 30 человек: I группа — пациенты с ХГП без установленной соматической патологии; II группа — пациенты с ХГП на фоне СД2; III группа — пациенты с ХГП на фоне ожирения. Группы формировали с сопоставлением по полу и возрасту.

Критерии включения: возраст 35–60 лет, наличие не менее 20 зубов и подтвержденный диагноз ХГП средней степени тяжести. Пациентов с острыми воспалительными заболеваниями полости рта, тяжелыми декомпенсированными сопутствующими состояниями и сочетанием СД2 с ожирением в исследование не включали. Группы формировали на основании стоматологического статуса и данных медицинской документации о наличии СД2 или ожирения. Статус курения и другие поведенческие факторы не использовали как критерии стратификации групп, что учитывали при интерпретации результатов как потенциальное ограничение исследования.

Клиническое исследование включало оценку индекса гигиены ОНI-S, индекса кровоточивости десны SBI, глубины пародонтальных карманов (ГПК) и потери клинического прикрепления (КУП). Измерения выполняли стандартным пародонтальным зондом в шести точках у каждого зуба. КУП рассчитывали как сумму глубины пародонтального кармана и величины рецессии десны/смещения края десны относительно эмалево-цементной границы. Рентгенологическую оценку состояния альвеолярной кости проводили по данным цифровой ортопантомографии и прицельных внутривитовых рентгенограмм, выполненных по стандартному протоколу в рентгенологическом кабинете клиники. У пациентов II группы дополнительно анализировали длительность СД2, характер сахароснижающей терапии и уровень HbA1c; у пациентов III группы оценивали индекс массы тела (ИМТ) и показатели липидного профиля.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета прикладных программ. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных показателей между тремя группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим пост-хок тестом Тьюки. Для попарных сравнений применяли t -критерий Стьюдента, для оценки связи признаков — коэффициент корреляции Пирсона. Для ряда ключевых межгрупповых различий дополнительно рассчитывали 95%-е доверительные интервалы (ДИ) разницы средних. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов в группах значимо не различался (I: $46,8 \pm 6,0$; II: $47,5 \pm 5,9$; III: $47,7 \pm 6,5$ года; $p > 0,05$). Доля мужчин составила 43,3% в I группе, 46,7% — во II и 46,7% — в III группе ($p > 0,05$), что свидетельствовало о сопоставимости групп по основным демографическим характеристикам.

Во II группе средняя длительность СД2 составила $9,2 \pm 3,8$ года; в 63,3% случаев отмечали комбинированную сахароснижающую терапию, у 36,7% — инсулинотерапию. Средний уровень HbA1c составил $8,1 \pm 1,0\%$, что соответствовало недостаточному гликемическому контролю у значительной части пациентов. В III группе ИМТ составил $33,8 \pm 3,4$ кг/м²; у 46,7% пациентов диагностировано ожирение II степени, у 23,3% — III степени. Для данной группы были характерны гиперхолестеринемия и атерогенная дислипидемия (повышение уровней триглицеридов и ЛПНП, снижение ЛПВП).

Показатели гигиенического состояния и воспаления десны были хуже у пациентов с коморбидной соматической

патологией. Индекс ОНІ-S был выше во II и III группах ($2,3 \pm 0,4$ и $2,2 \pm 0,5$ балла соответственно) по сравнению с I группой ($1,8 \pm 0,3$; $p < 0,05$). Разница средних для ОНІ-S составила $0,50$ балла (95% ДИ $0,32-0,68$) для II-I и $0,40$ балла (95% ДИ $0,19-0,61$) — для III-I. SBI составил $42 \pm 9\%$ в I группе, $61 \pm 11\%$ — во II и $56 \pm 10\%$ — в III группе; различия II-I и III-I были статистически значимыми ($p < 0,05$). Разница средних для SBI составила 19 процентных пунктов (95% ДИ $13,8-24,2$) между II и I группами и 14 процентных пунктов (95% ДИ $9,1-18,9$) — между III и I группами. У пациентов с СД2 чаще отмечались диффузная кровоточивость десны и эпизоды спонтанных кровотечений при минимальной травме, тогда как у пациентов с ожирением преобладали локальные участки гиперемии и гипертрофии межзубных сосочков с выраженной кровоточивостью при зондировании.

Показатели глубины пародонтальных карманов и потери клинического прикрепления были выше во II и III группах по сравнению с I группой. Различия между II и I группами, а также между III и I группами были статистически значимыми ($p < 0,05$). Между II и III группами статистически значимых различий по ГПК не выявлено ($p = 0,09$), а по КУП различия также не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

При рентгенологическом исследовании у пациентов с СД2 чаще выявляли вертикальные костные карманы и неравномерную резорбцию межальвеолярных перегородок, тогда как у пациентов с ожирением преобладало сочетание горизонтальной и очаговой вертикальной резорбции, особенно в области многокорневых зубов. В II группе выявлена умеренная положительная корреляция уровня HbA1c с глубиной пародонтальных карманов ($r = 0,42$; $p < 0,05$), потерей клинического прикрепления ($r = 0,39$; $p < 0,05$) и SBI ($r = 0,36$; $p < 0,05$). В III группе ИМТ умеренно коррелировал с ГПК ($r = 0,33$; $p < 0,05$) и SBI ($r = 0,35$; $p < 0,05$), а уровень триглицеридов — с выраженностью резорбции кости ($r = 0,31$; $p < 0,05$).

Таким образом, в рамках данного одномоментного исследования СД2 и ожирение ассоциировались с более неблагоприятными клинико-рентгенологическими характеристиками ХГП; часть межгрупповых различий могла быть связана с более неудовлетворительным гигиеническим состоянием полости рта у коморбидных пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные подтверждают, что метаболические нарушения существенно модифицируют клиническое течение ХГП. Более неблагоприятные показатели у пациентов с СД2 согласуются с современными обзорами и метаанализами, в которых подчеркивается роль хронической гипергликемии, конечных продуктов гликирования, оксидативного стресса и нарушений микроциркуляции в прогрессировании пародонтита; в частности, риск возникновения или прогрессирования пародонтита у пациентов с диабетом оценивали как более высокий на 86% (RR $1,86$; 95% ДИ $1,3-2,8$) [5].

Выявленная корреляция HbA1c с глубиной карманов, потерей прикрепления и кровоточивостью свидетельствует о клинической значимости компенсации углеводного обмена. Это соответствует представлению о двунаправленной связи диабета и пародонтита, при которой воспаление в тканях пародонта поддерживает системный провоспалительный фон и может затруднять достижение целевых показателей гликемии [2–6].

У пациентов с ожирением также выявлено достоверное утяжеление течения ХГП по сравнению с группой без соматической патологии. Это соответствует как отдельным клиническим наблюдениям, так и современным обзорам. Так, у молодых взрослых пациентов с ожирением гингивит регистрировали в 63,7%, а пародонтит III стадии — в 22,6%; увеличение ИМТ сопровождалось ростом PD, CAL, RD и PI ($p < 0,05$) [11]. Согласно результатам опубликованного систематического обзора и метаанализа [14], ожирение ассоциировано с повышением риска пародонтита (OR $1,31$; 95% ДИ $1,22-1,41$). Связь ИМТ и триглицеридов с пародонтальными показателями в нашем исследовании дополнительно подтверждает участие гормонально-метаболических нарушений жировой ткани в прогрессировании деструкции пародонта.

При прямом сравнении групп СД2 и ожирения различия по ГПК и КУП не достигали статистической значимости, поэтому утверждать о безусловно более тяжелом общем течении ХГП при СД2 по сравнению с ожирением на основании наших данных нельзя. В то же время для пациентов с СД2 были более характерны диффузный характер кровоточивости, эпизоды спонтанных кровотечений при минимальной травме, более частые вертикальные костные дефекты и наличие корреляций пародонтальных показателей с HbA1c, что позволяет предполагать различия клинического фенотипа поражения тканей пародонта. Вероятно, это отражает различие доминирующих патогенетических механизмов, однако общим звеном для обеих патологий остается системное воспаление, объединяющее пародонтит с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистым риском [15].

К ограничениям исследования следует отнести относительно небольшой объем выборки, одномоментный дизайн и отсутствие отдельной группы пациентов с сочетанием СД2 и ожирения, что не позволяет оценить возможный синергический эффект этих состояний. Количество пациентов с сочетанной патологией, не включенных в выборку, в рамках протокола отдельно не фиксировали. Кроме того, группы не стратифицировали по статусу курения, а более высокие значения ОНІ-S во II и III группах указывают на возможное смешивающее влияние поведенческих факторов и качества индивидуальной гигиены. Это ограничивает интерпретацию выявленных межгрупповых различий как независимого эффекта только метаболических нарушений. Перспективны проспективные исследования с включением биомаркеров локального и системного воспаления, отдельной группой пациентов с сочетанием СД2 и ожирения, а также многофакторной корректировкой по поведенческим факторам риска.

ВЫВОДЫ

В одномоментном сравнительном исследовании у пациентов с СД2 и ожирением выявлены более неудовлетворительная гигиена полости рта и более выраженное воспаление десны, чем у пациентов без соматической патологии: ОНІ-S составил $2,3 \pm 0,4$ и $2,2 \pm 0,5$ против $1,8 \pm 0,3$ балла, SBI — $61 \pm 11\%$ и $56 \pm 10\%$ против $42 \pm 9\%$ соответственно ($p < 0,05$). ГПК и КУП в группах СД2 и ожирения были выше, чем в группе без соматической патологии ($p < 0,05$), однако статистически значимых различий между СД2 и ожирением по ГПК не выявлено ($p = 0,09$), а по КУП они также не достигали значимости. Для группы СД2 были характерны корреляции HbA1c с ГПК ($r = 0,42$), КУП ($r = 0,39$) и SBI ($r = 0,36$), что

указывает на связь степени компенсации углеводного обмена с тяжестью пародонтальных изменений. Полученные результаты следует интерпретировать с учетом более высокого уровня зубного налета в коморбидных

группах и отсутствия стратификации по курению; вместе с тем пациенты с ХГП и метаболическими нарушениями нуждаются в междисциплинарном ведении с участием стоматолога, эндокринолога и терапевта.

Литература

1. GBD 2021 Oral Disorders Collaborators. Trends in the global, regional, and national burden of oral conditions from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025; 405(10482): 897–910. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02811-3.
2. Сенина В. О., Усманова И. Н., Лакман И. А. и др. Взаимосвязь метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа с патологией пародонта (систематический обзор). *Пародонтология*. 2024; 29 (2): 135–149.
3. Трухан Д. И., Сулимов А. Ф., Трухан Л. Ю. Сахарный диабет и заболевания пародонта: вместе или параллельно? *Фарматека*. 2024; 30 (8): 16–22. DOI: 10.18565/pharmateca.2024.8.16-22.
4. Zhao M, Xie Y, Gao W, et al. Diabetes Mellitus Promotes Susceptibility to Periodontitis — Novel Insight into the Molecular Mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*. 2023; 14: 1192625. DOI: 10.3389/fendo.2023.1192625.
5. Enteghad S, Shirban F, Nikbakht MH, et al. Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontal/Peri-Implant Disease: A Contemporaneous Review. *International Dental Journal*. 2024; S0020-6539(24)00096-0.
6. Tica O, Romanul I, Ciavoi G, et al. A Clinical Review of the Connections Between Diabetes Mellitus, Periodontal Disease, and Cardiovascular Pathologies. *Biomedicines*. 2025; 13 (9): 2309. DOI: 10.3390/biomedicines13092309.
7. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 2018; 55(7): 653–667. DOI: 10.1007/s00592-018-1120-4.
8. Ермолаева Л. А., Севбитов А. В., Пеньковой Е. А. и др. Этиопатогенетические механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта у больных с ожирением. *Вестник Санкт-Петербургского государственного университета*. Серия 11: Медицина. 2022; 12 (4): 385–395. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2022.407.
9. Хабибова Н. Н., Хамроева Д. Ш., Самадова Ш. И. Оптимизация эффективности лечения генерализованного пародонтита у больных ожирением. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021; (12-9): 1628–1632.
10. Жердева Г. В. Воспалительные заболевания пародонта у подростков с экзогенно-конституционным ожирением. *Научный вестник Крыма*. 2020; Спец. выпуск по стоматологии.
11. Abbas Y, Elsaadany B, Ghallab N. Prevalence of Different Stages of Periodontal Diseases Among a Sample of Young Adult Obese Egyptian Patients: A Hospital-Based Cross-Sectional Study Over 1 Year. *BMC Oral Health*. 2023; 23.
12. Di Spirito F, Sbordon L, Pilone V, D'Ambrosio F. Obesity and Periodontal Disease: A Narrative Review on Current Evidence and Putative Molecular Links. *The Open Dentistry Journal*. 2021; 13: 526–536. DOI: 10.2174/1874210601913010526.
13. Araujo EL, Fernandes LA, Miranda TS, Sanabani SS. The Obesity-Periodontitis Axis: Microbial Mechanisms and Clinical Implications. *Oral*. 2025; 5 (3): 61. DOI: 10.3390/oral5030061.
14. Esperou F, Ciavarella D, Di Gioia C, Serviddio G, Lorusso M, Lo Russo L. Is Obesity a Risk Factor for Periodontitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Rev*. 2025; e70020. DOI: 10.1111/obr.70020.
15. Трухан Д. И., Трухан Л. Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2021; (5): 73–79.

References

1. GBD 2021 Oral Disorders Collaborators. Trends in the global, regional, and national burden of oral conditions from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2025; 405(10482): 897–910. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02811-3.
2. Senina VO, Usmanova IN, Lakman IA, et al. Vzaïmosvyaz' metabolicheskogo sindroma i sakharnogo diabeta 2 tipa s patologiei parodonta (sistematicheskii obzor). *Parodontologiya*. 2024; 29 (2): 135–149. Russian.
3. Trukhan DI, Sulimov AF, Trukhan LYu. Sakharnyi diabet i zabolovaniya parodonta: vmeste ili parallel'no? *Farmateka*. 2024; 30 (8): 16–22. DOI: 10.18565/pharmateca.2024.8.16-22. Russian.
4. Zhao M, Xie Y, Gao W, et al. Diabetes Mellitus Promotes Susceptibility to Periodontitis — Novel Insight into the Molecular Mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*. 2023; 14: 1192625. DOI: 10.3389/fendo.2023.1192625.
5. Enteghad S, Shirban F, Nikbakht MH, et al. Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontal/Peri-Implant Disease: A Contemporaneous Review. *International Dental Journal*. 2024; S0020-6539(24)00096-0.
6. Tica O, Romanul I, Ciavoi G, et al. A Clinical Review of the Connections Between Diabetes Mellitus, Periodontal Disease, and Cardiovascular Pathologies. *Biomedicines*. 2025; 13 (9): 2309. DOI: 10.3390/biomedicines13092309.
7. Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 2018; 55(7): 653–667. DOI: 10.1007/s00592-018-1120-4.
8. Ermolaeva LA, Sevbitov AV, Penkovi EA, et al. Etiopatogeneticheskie mekhanizmy razvitiya vospalitel'nykh zabolovaniï parodonta u bol'nykh s ozhireniem. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya 11: Meditsina. 2022; 12 (4): 385–395. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2022.407. Russian.
9. Khabibova NN, Khamroeva DSh, Samadova ShI. Optimizatsiya effektivnosti lecheniya generalizovannogo parodontita u bol'nykh ozhireniem. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniï*. 2021; (12-9): 1628–1632. Russian.
10. Zherdeva GV. Vospalitel'nye zabolovaniya parodonta u podrostkov s ekzogenno-konstitutsionnym ozhireniem. *Nauchnyi vestnik Kryma*. 2020; Spets. vypusk po stomatologii. Russian.
11. Abbas Y, Elsaadany B, Ghallab N. Prevalence of Different Stages of Periodontal Diseases Among a Sample of Young Adult Obese Egyptian Patients: A Hospital-Based Cross-Sectional Study Over 1 Year. *BMC Oral Health*. 2023; 23.
12. Di Spirito F, Sbordon L, Pilone V, D'Ambrosio F. Obesity and Periodontal Disease: A Narrative Review on Current Evidence and Putative Molecular Links. *The Open Dentistry Journal*. 2021; 13: 526–536. DOI: 10.2174/1874210601913010526.
13. Araujo EL, Fernandes LA, Miranda TS, Sanabani SS. The Obesity-Periodontitis Axis: Microbial Mechanisms and Clinical Implications. *Oral*. 2025; 5 (3): 61. DOI: 10.3390/oral5030061.
14. Esperou F, Ciavarella D, Di Gioia C, Serviddio G, Lorusso M, Lo Russo L. Is Obesity a Risk Factor for Periodontitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Rev*. 2025; e70020. DOI: 10.1111/obr.70020.
15. Trukhan DI, Trukhan LYu. Parodontit i serdechno-sosudistye zabolovaniya: parallel'no ili v odnoi svyazke? *Consilium Medicum*. 2021; (5): 73–79. Russian.