

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ЖУРНАЛ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CRIMEAN JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2026, том 16, № 2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А. В. Кубышкин, член-корреспондент РАН (главный редактор)

И. И. Фомочкина (заместитель главного редактора)

М. А. Плотникова (ответственный секретарь)

В. А. Белоглазов, К. А. Ефетов, А. М. Кацев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е. С. Агеева (Симферополь, Россия), **А. А. Биркун** (Симферополь, Россия),

Ю. В. Бобрик (Симферополь, Россия), **Л. ДуБаске** (Вашингтон, США),

Е. А. Захарьян (Симферополь, Россия), **Е. Ю. Зяблицкая** (Симферополь, Россия),

М. А. Кривенцов (Симферополь, Россия), **А. В. Матвеев** (Москва, Россия),

О. Матсуо (Осака, Япония), **В. Ю. Михайличенко** (Симферополь, Россия),

В. В. Оберемок (Симферополь, Россия), **В. Б. Павленко** (Симферополь, Россия),

А. В. Петров (Симферополь, Россия), **А. Петросян** (Оаха, США),

И. Д. Сапегин (Симферополь, Россия), **Т. П. Сатаева** (Симферополь, Россия),

Спаллоне Альдо (Рим, Италия), **Г. М. Тарман** (Инсбрук, Австрия),

С. Э. Шибанов (Симферополь, Россия), **Ю. И. Шрамко** (Симферополь, Россия)

На первой странице обложки репродукция картины Роберта Тома «Первобытная медицина вне времени». Церемонии рисования песком у американских индейцев навахо — необычайно красивые примеры первобытной медицины, воплощающие все ее элементы: физиотерапию, психотерапию, религию, магию, пение и знания о лекарствах. «Певец» (знахарь) поет, молится и манипулирует магико-религиозными артефактами. Лечебные травы, которые дают пациенту, разделяют «певец» и зрители в этом первобытном обряде поиска здоровья.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7

ФГАОУ ВО «КФУ имени В. И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт
имени С. И. Георгиевского

E-mail: cjecm_ma@mail.ru

Журнал является правопреемником Трудов КГМУ, издающихся с 1935 г.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
Российской Федерации. Свидетельство ПИ № ФС77-61787
от 18 мая 2015 г.
Индекс издания ISSN: 2224-6444 (печатная версия), 2224-6452 (online)

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 01.02.2022 г. №33-р о перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее - Перечень) и вступлением в силу новой редакции номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени, утвержденной приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 №118, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России от 27.09.2021 №886, журнал считается включенным в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки);
- 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки);
- 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки);
- 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация (медицинские науки);
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки);
- 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки);
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки);
- 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Печатается по решению Научно-технического совета
ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»,
протокол № 2 от 24 марта 2026 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО
295007, Республика Крым, г. Симферополь, пр-т Академика Вернадского, 4

Журнал основан в 2010 году. Издается 4 раза в год.

© Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Долженкова И. Г., Бердников Д. В., Бобынцев И. И. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ	5
Dolzhenkova I. G., Berdnikov D. V., Bobyntsev I. I. PHYSIOLOGICAL SUPPORT FOR THE REGULATION OF MENTAL ACTIVITY UNDER LONG-TERM STRESS.....	5
Миронова Д. В., Сазонова М. В., Пискунов А. А., Холдеенко В. Д., Кажуро Д. В., Талер А., Филиппов А. И., Чернышев Г. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕВУСОВ КОЖИ.....	12
Mironova D. V., Sazonova M. V., Piskunov A. A., Holdeenko V. D., Kazhura D. V., Thaler A., Filippov A. I., Chernyshev H. COMPARATIVE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF SKIN NEVOUS	12
Недопёкина О. А., Мизин В. И., Григорьев П. Е. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ФИЗИОТЕРАПИИ ШКАЛОЙ УГЛОВ ДВИЖЕНИЙ ПРИ ДОРСАЛГИИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА.....	19
Nedopekina O. A., Mizin V. I., Grigoriev P. E. EVALUATION OF THE EFFICACY OF COMBINED PHYSIOTHERAPY METHODS USING A RANGE OF MOTION SCALE IN LUMBOSACRAL DORSALGIA	19
Николаев А. А., Мавлютова Е. Б. ВЛИЯНИЕ НИКОТИНА НА СОСТОЯНИЕ ГЕМАТОТЕСТИКУЛЯРНОГО БАРЬЕРА.....	26
Nikolaev A. A., Mavlyutova E. B. THE EFFECT OF NICOTINE ON THE BLOOD-TESTICULAR BARRIER.....	26
Самборская Е. А., Котова А. С., Кореева Е. А., Зорин И. А., Пискунов А. А., Недорубов А. А., Дурасов М. Ю., Зурабов М. Б., Кузьминов Б. И., Максарева Д. Д. ЛОКАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, ПОТЕНЦИРУЕТ ОСТЕОГИСТОГЕНЕЗ В МОДЕЛИ ДИАСТАЗА КОСТНОЙ ТКАНИ.....	34
Samborskaya E. A., Kotova A. S., Koreyeva E. A., Zorin I. A., Piskunov A. A., Nedorubov A. A., Durasov M. Yu., Zurabov M. B., Kuzminov B. I., Maksarova D. D. LOCAL APPLICATION OF PLATELET-RICH PLASMA POTENTIATES OSTEOHISTOGENESIS IN A BONE DIASTASIS MODEL.....	34
Сеферов Б. Д., Хакимова Л. Д., Юрченко К. А., Зяблицкая Е. Ю. ЭФФЕКТ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗНЫХ ГРУПП НА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМ.....	41
Seferov B. D., Khakimova L. D., Yurchenko K. A., Zyablitskaya E. Yu. EFFECT OF ANTITUMOR DRUGS OF DIFFERENT GROUPS ON ADENOCARCINOMA CELL CULTURES	41

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Громенко Д. А., Галяутдинов А. Ф., Данилко К. В., Тимербулатов В. М., Маркелов В. А., Тагиров Р. В.	
СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНАЛЬНОГО СФИНКТЕРА: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ	50
Gromenko D. A., Galyautdinov A. F., Danilko K. V., Timerbulatov V. M., Markelov V. A., Tagirov R. V.	
STEM CELLS IN ANAL SPHINCTER INSUFFICIENCY: CURRENT ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS.	50
Маргиева О. И., Дзугкоев С. Г., Дзугкоева Ф. С.	
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА, ВЫЗВАННОГО ИОНАМИ НИКЕЛЯ И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ. ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ	58
Margieva O. I., Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S.	
MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF INTOXICATION SYNDROME CAUSED BY NICKEL IONS AND ITS COMPOUNDS. PROSPECTS FOR CORRECTION OF DISORDERS	58
Мутова Т. В., Затолокина М. А., Шварц Н. Е., Гунов С. В., Делова Ю. И., Верзилина И. Н.	
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ PRP В ДЕРМАТОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ	70
Mutova T. V., Zatolokina M. A., Shvarc N. E., Gunov S. V., Delova Yu. I., Verzilina I. N.	
PROSPECTS FOR THE USE OF PRP IN DERMATOLOGY AND COSMETOLOGY	70
Федуличев П. Н., Сатаева Т. П., Рожнов А. А., Федуличев Д. П.	
ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ	81
Fedulichev P. N., Sataieva T. P., Rozhnov A. A., Fedulichev D. P.	
FEATURES OF MODERN ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN PROSTHETICS OF LARGE JOINTS	81

УДК: 612.821:159.9

10.5281/zenodo.20408344

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Долженкова И. Г., Бердников Д. В., Бобынцев И. И.

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ), 305041, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, Россия

Для корреспонденции: Долженкова Ирина Геннадьевна, ассистент Федерального аккредитационного центра ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, e-mail: dolzhenkova.i.g@gmail.com

For correspondence: Irina G. Dolzhenkova, assistant of the Federal Accreditation Center, Kursk State Medical University, e-mail: dolzhenkova.i.g@gmail.com

Information about authors:

Dolzhenkova I. G., <https://orcid.org/0009-0003-5367-2230>

Berdnikov D. V., <https://orcid.org/0000-0001-8201-8156>

Bobyntsev I. I., <https://orcid.org/0000-0001-7745-2599>

РЕЗЮМЕ

Целью исследования стало изучение аллостатических изменений центральной нервной системы в обеспечении механизмов психофизиологической регуляции психической деятельности. Материал и методы. Выполнена оценка восприятия и воспроизведения пространственно-временных параметров эталона и электроэнцефалографии у 120 испытуемых в возрасте от 19 до 22 лет, длительно находящихся в условиях стресса. Обследование проводилось в межсессионный период для исключения острого воздействия. Результаты. Установлено, что при появлении аллостатической нагрузки отмечается снижение функциональной общности с последующим снижением активности всех структур головного мозга. Продemonстрирована взаимосвязь между типом обратной связи и механизмами регуляции психической деятельности. Рост аллостатической нагрузки ведет к усилению регулирующей роли управляющих систем. Это, в свою очередь, повышает восприимчивость организма к сигналам обратной связи и расширяет возможности для исходного уровня функционального состояния. На фоне аллостатической перегрузки появляются признаки нарушения нейродинамического баланса, снижения эффективности психической деятельности, сопровождающаяся вариабельностью и нестабильностью психофизиологических реакций на фоне прогрессирующей ее ригидности. Обсуждение. Все участники исследования имели соизмеримые показатели успешности деятельности, поэтому динамику физиологических процессов можно расценивать как компенсаторную перестройку центральной нервной системы для обеспечения регуляции деятельности. Заключение. Длительный стресс вызывает изменения регуляции высшей нервной деятельности и физиологических механизмов её обеспечения. Снижается энергетический и нейродинамический потенциал. Модифицируются стилевые особенности поведения, чувствительность к обратной связи, нарастает когнитивная и поведенческая инертность. В работе установлены ранние корреляты реорганизации физиологического обеспечения, характеризующие переход организма от состояния нормы к истощению компенсаторных механизмов, позволяющие модифицировать диагностические подходы.

Ключевые слова: длительный стресс, регуляция психической деятельности, аллостатическая нагрузка, аллостаз, когнитивные функции, электроэнцефалография.

PHYSIOLOGICAL SUPPORT FOR THE REGULATION OF MENTAL ACTIVITY UNDER LONG-TERM STRESS

Dolzhenkova I. G., Berdnikov D. V., Bobyntsev I. I.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

SUMMARY

The aim of the study was to study the allostatic changes of the central nervous system in ensuring the mechanisms of psychophysiological regulation of mental activity. Material and methods. The perception and reproduction of the spatiotemporal parameters of the reference and EEG were evaluated in 120 subjects aged 19 to 22 years who were under stress for a long time. The survey was conducted during the inter-sessional period to exclude acute exposure. Results. It has been established that when an allostatic load appears, there is a decrease in functional community, followed by a decrease in the activity of all brain structures. The relationship between the type of feedback and the mechanisms of regulation of mental activity is demonstrated. An increase in the allostatic load leads to an increased regulatory role of control systems. This, in turn, increases the body's susceptibility to feedback signals and expands the possibilities for the initial level of functional state. Against the background of allostatic overload, there are signs of a violation of the neurodynamic balance, a decrease in the effectiveness of mental activity, accompanied by variability and instability of psychophysiological reactions against the background of its progressive rigidity. Discussion. All the study participants had commensurate performance indicators, so the dynamics of physiological processes can be regarded as a compensatory restructuring of the central nervous system to ensure the regulation of activity. Conclusion. Prolonged stress

causes changes in the regulation of higher nervous activity and the physiological mechanisms of its provision. The energy and neurodynamic potential decreases. Stylistic features of behavior, sensitivity to feedback are being modified, and cognitive and behavioral inertia is increasing. The work establishes early correlates of the reorganization of physiological support, characterizing the body's transition from a state of normality to the depletion of compensatory mechanisms, allowing for the modification of diagnostic approaches.

Key words: chronic stress, regulation of mental activity, allostatic load, allostasis, cognitive function, electroencephalography.

Известно, что длительный стресс приводит к кумулятивным изменениям в организме, рассматриваемым с позиций представлений об аллостазе как аллостатическая нагрузка и аллостатическое состояние [1]. В отличие от гомеостаза, аллостаз обеспечивает адаптацию через изменение параметров внутренней среды. Однако при пролонгированном воздействии стрессоров развивается перегрузка, ведущая к дисрегуляции физиологических систем, что актуализирует изучение механизмов обеспечения аллостатических состояний, предшествующих возникновению заболеваний [2; 3]. Наиболее ранним и чувствительным методом их диагностики является анализ variability сердечного ритма (BCP) [4; 5]. Особую же значимость представляет изучение центральных механизмов регуляции, так как ЦНС играет ключевую роль в формировании аллостатического ответа. Однако существующие модели часто не учитывают кумулятивный характер стрессорных воздействий, подчиненность системных изменений физиологических процессов достижению целей, а также включенность феномена «опережающего отражения» [6; 7]. Нами предположено, что одинаковая результативность деятельности на разных стадиях аллостаза обеспечивается последовательной перестройкой влияний физиологических функций на психофизиологические регуляторные системы. Именно данный процесс должен отражать не только «стоимость» адаптационного синдрома, но и изменения, предшествующие его срыву и началу развития расстройств. Для его изучения возможно опираться на степень изменений регуляции вегетативной нервной системы как индикатор выраженности аллостатической нагрузки, особенности активации ЦНС, эффективность регуляции психической деятельности. Цель исследования: изучение аллостатических изменений ЦНС в обеспечении механизмов психофизиологической регуляции психической деятельности при длительном стрессе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период освоения профессиональных компетенций у обучающихся возможно развитие академического стресса, характеризующегося хроническим течением [1]. Для достижения поставленных целей в исследовании добровольно приняли уча-

стие 120 студентов 3 курса в возрасте 19-22 лет без острой или хронической соматической патологии, требующей постоянной фоновой терапии, из них 87 участников были женского пола и 33 – мужского. Появление каких-либо симптомов соматического заболевания являлось критерием исключения. Исследование проводилось сразу после зимних каникул для исключения острого стресса. Участниками подписано добровольное информированное согласие. Проведение работы одобрено региональным этическим комитетом (РЭК) при ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол заседания РЭК №4 от 04 марта 2026 года). Исследование выполнено в соответствии GCP (Good Clinical Practice) и законодательством РФ.

Регистрацию BCP проводили во II отделении аппаратом «МИЦАР-РЭО» по общепринятой методике. Степень аллостатической нагрузки на основании методики определения функционального состояния, оценивали по динамике показателей функционального резерва (ФР) и степени напряжения (СН) вегетативной нервной системы (ВНС) [5]. По результатам применения уравнения канонической дискриминантной функции получили апостериорные вероятности (m) развития патологии, распределившие выборку на 3 группы. Показатели испытуемых с нормальным состоянием использовались для референсных значений, а с донологическим и преморбидным – как отражающие аллостатическую нагрузку. При качественном анализе графического распределения испытуемых на координатах «фазовой плоскости» в группе с нормальным состоянием была выделена ещё одна группа со значениями степени напряжения, выходящими за рамки принятых величин. Следовательно, первая группа включала обучающихся с нормальным функциональным состоянием ($m=5$, $СН < 0$, высоким ФР; $n=73$); вторая – с более высокими значениями степени напряжения и функционального резерва ($m=5$, $СН > 0$, но < 1 , высокий ФР; $n=24$) – умеренная аллостатическая нагрузка (УАН); третья – с донологическим состоянием ($m=4$, $СН > 1$, низкий ФР; $n=17$) – выраженная нагрузка (ВАН); четвёртая – с преморбидным состоянием ($m=3$, $СН < 0$, $ФР < 0$; $n=6$) – аллостатическая перегрузка (АП).

Поскольку в исследование были включены студенты, для которых процесс обучения являлся ведущим, в качестве основного критерия эф-

фективности их деятельности был использован средний академический балл. В контрольной группе он составил 3,76, в группе испытуемых с УАН – 3,71, в группе с ВАН – 3,68, а в группе с АП – 4,02.

Электроэнцефалографию (ЭЭГ) регистрировали аппаратом «Нейрософт» стандартными электродами униполярно по схеме «10-20» с лобных, теменных, височных и затылочных зон. Референтные электроды были расположены на мочках ушей. С помощью программного обеспечения на ПК (Нейрон – спектр 2.0.3.1.) производили обработку физиологических сигналов. В исследуемых зонах анализировали усредненные показатели частот, индексов и спектров δ -, θ -, α -, β_1 - и β_2 диапазонов, а также кросскорреляцию биопотенциалов (КК); внутриполушарную и межполушарную когерентность (ВПК, МПК).

Психофизиологическую регуляцию деятельности изучали компьютерной методикой восприятия и воспроизведения пространственно-временных параметров (ПВП) эталона (1 с, 10 см) в условиях без обратной связи, с истинной и ложной связью [8]. Результативность и стратегии достижения цели раскрывали через следующие 17 формально-динамических показателей. Оценивали среднюю величину ошибок (К1), вариативность оценок (К2), тенденцию к переоценкам или недооценкам (К3), средние значения переоценок (К4) и недооценок (К5), которые отражали точность и стиль регуляции психической деятельности. Обучаемость характеризовали прогресс точности (К6) и стабилизации (К7), сте-

пень уменьшения вариативности оценок (К8), отношение средних отклонений по модулю первых и последних десяти оценок (К9), относительная негэнтропия (К10). Чувствительность к обратной связи устанавливали по степени повышения точности (К11) и стабильности (К12) оценок. Пластичность оценивали по гибкости перепрограммирования (К13), соотношению гибкости в разных условиях связи (К14), скорости достижения нового результата (К15), степени изменения точности (К16) и вариативности (К17). Без обратной связи (БОС) анализировали – К1-К5, К13; в условиях истинной обратной связи (ОС) – К1-К14 и при ложной (ЛОС) – все коэффициенты [8]. Первичные данные предварительно через Z-преобразование нормировали в стены.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 13.0. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. В зависимости от типа распределения признаков значимость полученных результатов оценивали с применением параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$. В зависимости от типа распределения данные представляли в виде $M \pm sd$ или $Me (Q1, Q3)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе испытуемых с УАН показатели психофизиологической регуляции психической деятельности по ПВП достоверно не отличаются от значений контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение показателей восприятия и воспроизведения ПВП эталона в группах распределения ($M \pm SD$).

Table 1. Comparison of perception and reproduction of the PVP standard in the distribution groups ($M \pm SD$).

Группа / параметры		Норма	УАН	ВАН	АП
Без обратной связи	К5	5,63 $\pm$ 2,44	5,88 $\pm$ 2,66	4,12 $\pm$ 2,39*	5,67 $\pm$ 3,44
	К4	5,69 $\pm$ 1,73	5,67 $\pm$ 1,43	4,88 $\pm$ 0,49*	5,33 $\pm$ 0,82
Истинная обратная связь	К5	5,28 $\pm$ 1,60	5,79 $\pm$ 1,77	4,65 $\pm$ 1,17*	5,33 $\pm$ 1,75
	К12	5,57 $\pm$ 1,42	5,58 $\pm$ 1,18	5,00 $\pm$ 0,00*	5,17 $\pm$ 0,41
	К13	5,53 $\pm$ 1,42	5,79 $\pm$ 1,84	4,71 $\pm$ 0,77*	5,00 $\pm$ 1,26
	К1	5,43 $\pm$ 1,67	5,54 $\pm$ 1,47	4,71 $\pm$ 0,92*	5,67 $\pm$ 1,37
Ложная обратная связь	К2	5,47 $\pm$ 1,42	5,58 $\pm$ 1,25	4,82 $\pm$ 0,53*	5,83 $\pm$ 1,60*
	К5	5,32 $\pm$ 1,67	5,79 $\pm$ 1,64	4,65 $\pm$ 0,93*	5,17 $\pm$ 1,33
	К10	5,86 $\pm$ 2,17	5,38 $\pm$ 2,30	7,12 $\pm$ 1,45**	5,00 $\pm$ 2,10*
	К13	5,38 $\pm$ 1,60	5,71 $\pm$ 1,37	4,65 $\pm$ 0,93**	6,00 $\pm$ 1,55*
	К1	5,43 $\pm$ 1,67	5,54 $\pm$ 1,47	4,71 $\pm$ 0,92*	5,67 $\pm$ 1,37

Примечание: статистически значимые отличия указаны по критерию t – Стьюдента (*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Note: Statistically significant differences are indicated by the t – Student criterion (*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Однако в данной группе меняется электрическая активность ЦНС: снижается межполушарная (МПК α $U=471,0$, $p=0,033$; МПК $\beta 1$ $U=376,0$,

$p=0,002$; МПК $\beta 2$ $U=429,5$, $p=0,011$) и внутриполушарная (ВПК δ $U=474,0$, $p=0,036$) когерентности в различных частотах (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение показателей активности ЦНС и уровня внимания в группах распределения (Me [Q1; Q3]).

Table 2. Comparison of CNS activity indicators and attention levels in the distribution groups (Me [Q1; Q3]).

Группа / параметры		Норма	УАН	ВАН	АП
ЭЭГ	θ Индекс	13,63 [9,87;18,12]	15,25 [11,75;19,25]	11,00 [8,43;15,06]*	16,12 [15,12;18,87]
	$\beta 1$ Индекс	4,75 [3,37;5,87]	4,88 [4,37;6,00]	3,37 [3,18;4,56]*	3,50 [3,37;4,75]
	$\beta 2$ Индекс	3,50 [2,50;5,00]	3,50 [3,12;4,62]	3,50 [3,00;3,93]	1,87 [1,62;2,75]*
	МПК α	0,70 [0,65;0,75]	0,63 [0,55;0,70]*	0,62 [0,55;0,72]	0,57 [0,55;0,65]
	МПК $\beta 1$	0,60 [0,50;0,65]	0,48 [0,40;0,57]**	0,50 [0,43;0,62]	0,37 [0,35;0,40]
	МПК $\beta 2$	0,40 [0,32;0,47]	0,35 [0,30;0,40]*	0,37 [0,28;0,47]	0,30 [0,25;0,35]
	ВПК δ	0,69 [0,63;0,75]	0,63 [0,58;0,71]*	0,68 [0,63;0,72]	0,68 [0,64;0,68]

Примечание: статистически значимые отличия указаны по критерию U - Манна-Уитни (* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$).

Note: Statistically significant differences are indicated by the U- Manna-Whitney (* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$).

При возрастании нагрузки до выраженной (ВАН) проявляются изменения в механизмах психофизиологической регуляции психической деятельности (ПВП) при разных типах обратной связи. При опоре на прошлый опыт снижаются средние величины недооценок (K5), т.е. улучшается стиль достижения результата. Введение внешней зрительной обратной связи вызывает у них снижение среднего уровня недооценок (K5) и переоценок (K4), при повышении чувствительности к обратной связи (K12) и гибкости перепрограммирования действий (K13). При ложной обратной связи и когнитивном диссонансе в данной группе в отличие от нормы и УАН возрастала точность (K1), устойчивость (K2) и упорядоченность (K10) оценок, что обеспечивалось снижением размера недооценок (K5) и возрастанием гибкости перепрограммирования действий (K13) (табл. 1). Однако, электрическая активность головного мозга характеризуется меньшей представленностью (низкими индексами) бета-1 и тета - частот ($U \beta 1 = 82,5$, $p = 0,016$; $U \theta = 94,0$, $p = 0,042$) (табл. 2).

У испытуемых с аллостатической перегрузкой свойства внимания и параметры регуляции восприятия и воспроизведения информации в условиях обратной связи и без нее сопоставимы с лицами, испытывающими выраженную аллостатическую нагрузку (табл. 1, табл. 2). Однако появление когнитивного диссонанса в условиях использования ложной обратной связи харак-

теризуется возрастанием вариативности (K2) и неупорядоченности (K10) оценок, а также повышением ригидности перепрограммирования действий (K13) (табл. 1). Активация ЦНС у них снижается на фоне уменьшения представленности (индекс) бета-2 ритмов, что говорит об ослаблении процессов обработки информации и механизма автоотождествления (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с концепцией аллостаза, независимо от степени испытываемой аллостатической нагрузки все испытуемые демонстрировали схожую успешность деятельности – академической успеваемости, результативности восприятия и воспроизведения пространственно-временных параметров объекта. Следовательно, различия между группами по взаимосвязям психофизиологической регуляции деятельности и активации ЦНС отражает «цену» адаптации. На основании полученных данных и теоретических предпосылок, можно выделить следующие закономерности.

Выделение испытуемых с умеренной аллостатической нагрузкой, т.е. высокими функциональными резервами и степенью напряжения выше ноля, но меньше единицы является закономерным. Несмотря на то, что они не отличаются от нормативной группы по особенностям психофизиологической регуляции деятельности, у них меняется активация ЦНС. Происходит снижение тонических влияний на кору таламо-кортикаль-

ной системы и межполушарной синхронизации процессов сенсомоторного повторения, снижается скорость и способность формирования нейронных ансамблей, ослабевает произвольное управление информацией, возможности краткосрочной памяти, ослабляется контроль возбудительных и тормозных корковых процессов, обработка информации и распознавание образов, а также работа механизма автоотождествления, что осложняет процессы интеграции опыта. При этом усиливаются стволовые влияния, обеспечивающие внутрислоушарные процессы координационного торможения, задействованные в концентрации внимания. Следовательно, уже на этом этапе кора головного мозга, особенно префронтальная и ассоциативные области, работает менее эффективно и начинают страдать сложные когнитивные функции [9]. Компенсаторное усиление активности ствола и подкорковых структур демонстрируют включение «аварийного» режима концентрации, но за счёт ослабления сложной обработки информации ради поддержания базовой внимательности и реактивности [10; 11].

При максимальной степени напряжения, но достаточности функциональных резервов, т.е. при ВАН психофизиологическая регуляция деятельности во время достижения той же результативности претерпевает существенные изменения. Повышается контроль исполнительного блока функциональной системы, что улучшает стилевые характеристики работы, обеспечивающиеся гибкостью перепрограммирования действий и повышением чувствительности к обратной связи в процессах принятия решения и эфферентного синтеза. Такой механизм регуляции позволяет успешнее справляться с когнитивным конфликтом, вызванным ложной обратной связью. С одной стороны, внутренние противоречия стимулируют гормональный выброс, подавляющий активность префронтальной коры [11]. С другой стороны, именно диссонанс становится триггером для поддержания процессов обучения (отсроченный мотивационно-поведенческий ответ), мотивируя к уменьшению рассогласованности действий. Это обусловлено уменьшением организации нейронных ансамблей и снижением функциональности подкорковых структур и лимбической системы, приводящих к ухудшению корковых информационных процессов из-за нарушения таламической синхронизации, специфических форм активации и внимания [12]. Возникает регресс мотивационного блока психической деятельности вследствие дисфункции дофаминовой системы и изменение соотношения возбuditельно-тормозных импульсов. Такая картина согласуется с концепциями «принудительной концентрации» или «компенсаторного» когнитивного контроля, когда префронтальная

кора пытается компенсировать недостаток активации, но делает это неэффективно из-за нарастающего дефицита энергетических ресурсов [13]. Полученные данные свойственны для пограничных состояний истощения высших психических функций на фоне дисфункции подкорково-лимбических энергетических систем.

Появление перегрузки с истощением функциональных резервов сопряжено с повышенной сенситивностью к когнитивному диссонансу, когда психическая деятельность становится ригидной, а получение результата неустойчивым. Объяснение данной тенденции лежит в продолжающемся снижении активности фронтальных отделов головного мозга и усилении нейродинамического таламо-кортикального дисбаланса, приводящего к нестабильности когнитивных процессов [7]. Подобные изменения становятся нейрофизиологической основой для состояний психического истощения, когнитивного дефицита и дезадаптации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что длительный стресс системно изменяет физиологическое обеспечение регуляции психической деятельности через нарастание аллостатической нагрузки. Выявлена закономерность перехода от компенсаторных перестроек на ранних стадиях к истощению ресурсов и когнитивному дефициту на стадии перегрузки. Умеренная нагрузка сопровождается уменьшением меж- и внутрислоушарной синхронизации мозговых процессов при активации подкорковых структур для поддержания базовой внимательности ценой снижения эффективности сложных когнитивных функций. При выраженной нагрузке происходит реорганизация нейронных ансамблей и дисфункция подкорково-лимбических систем, вызывающая опору регуляции психической деятельности на гибкость перепрограммирования действий и чувствительность к обратной связи. Аллостатическая перегрузка вызывает падение активации ЦНС, влекущее рост хаотичности оценок, ригидность когнитивных процессов, что сигнализирует о критическом истощении ресурсов и дезадаптации. Последовательность этих изменений отражает «цену» адаптации при возникновении аллостатических состояний. Выявленные изменения ЭЭГ коррелируют с данными о ВСР при стрессе, что указывает на системный характер аллостатической нагрузки [5]. Полученные данные могут позволить выявлять ранние маркеры психического истощения и разработать превентивные меры поддержки адаптации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pfaltz C. M., Schnyder U. Allostatic Load and Allostatic Overload: Preventive and Clinical Implications. *Journal «Psychother Psychosom»*. 2023; 92 (5): 279-282. doi:10.1159/000534340.
2. McEwen B. S., Karatsoreos I. N. What is stress? *Journal «Stress Challenges and Immunity in Space»*. 2020:19-42. doi:10.1007/978-3-030-16996-1_4.
3. Guidi J., Lucente M., Sonino N., Giovanni A Fava. Allostatic load and its impact on health: a systematic review. *Journal «Psychotherapy and Psychosomatics»*. 2021;90:11-27. doi: 10.1159/000510696.
4. Stacey N. D. Allostatic load: developmental and conceptual considerations in a multisystem physiological indicator of chronic stress exposure. *Journal «Development and physiopathology»*. 2021;63:825-836. doi:10.1002/dev.22107;
5. Патент РФ на изобретение № 2586041. Способ оценки адаптационного риска в донозологической диагностике. Баевский Р. М., Черникова А. П., Усс О. И. Оpub. 27.07.2015. Бюл. № 21.
6. McEwen B. S., Gianaros P. J. Stress- and Allostatics - Induced Brain Plasticity. *Journal «Annual Review of Medicine»*. 2011;62(1):431-445. doi:10.1146/annurev-med-052209-100430.
7. Бердников Д. В., Бобынцев И. И., Апчел В. Я. Психофизиологические механизмы регуляции деятельности по восприятию и воспроизведению информации. К.: КГМУ; 2020.
8. Разумникова О. М., Ларина Е. Н. Полушарные взаимодействия при поиске оригинальных вербальных ассоциаций: особенности когерентности биопотенциалов коры у креативных мужчин и женщин. *Журнал «Высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова»*. 2005;55(6):777-787.
9. Saalman Yu. B., Kastner S. Cognitive and perceptual functions of the visual thalamus. *Journal «Neuron»*. 2011;71(2):209-223. doi:10.1016/j.neuron.2011.06.027.
10. Arnsten Amy F. T., Shanafelt T. Physician Distress and Burnout: The Neurobiological Perspective/ *Journal «Mayo Clin Proc»*. 2021;96(3):763-769. doi:10.1016/j.mayocp.2020.12.027.
11. Sauseng P., Klimesch W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Journal of Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2008;32:1001-1013. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.03.014.
12. Stankova E. P., Shepovalnikova A. N. Functional Unification of Cortical Fields at Rest as a Mechanism of Brain Pretuning for

Purposeful Activity. *Journal of Human Physiology*. 2018;44(6):5-14. doi:10.1134/S0362119718060129.

13. Wolff M., Vann S. D. The Cognitive Thalamus as a Gateway to Mental Representations. *Journal «Neuroscience»*. 2019;39(1):3-14. doi:10.1523/JNEUROSCI.0479-18.201.

REFERENCE

1. Pfaltz C. M., Schnyder U. Allostatic Load and Allostatic Overload: Preventive and Clinical Implications. *Journal «Psychother Psychosom»*. 2023; 92 (5): 279-282. doi:10.1159/000534340.
2. McEwen B. S., Karatsoreos I. N. What is stress? *Journal «Stress Challenges and Immunity in Space»*. 2020:19-42. doi:10.1007/978-3-030-16996-1_4.
3. Guidi J., Lucente M., Sonino N., Giovanni A Fava. Allostatic load and its impact on health: a systematic review. *Journal «Psychotherapy and Psychosomatics»*. 2021;90:11-27. doi: 10.1159/000510696.
4. Stacey N. D. Allostatic load: developmental and conceptual considerations in a multisystem physiological indicator of chronic stress exposure. *Journal «Development and physiopathology»*. 2021;63:825-836. doi:10.1002/dev.22107.
5. Patent RU No. 2586041. Method for assessing adaptation risk in prenosological diagnostics. Baevsky R. M., Chernikova A. P., Uss O. I. Publ. 27.07.2015. Bul. No. 21. (In Russ.).
6. McEwen B. S., Gianaros P. J. Stress- and Allostatics - Induced Brain Plasticity. *Journal «Annual Review of Medicine»*. 2011;62(1):431-445. doi:10.1146/annurev-med-052209-100430.
7. Berdnikov D. V., Bobyntsev I. I., Apchel V. Ya. Psychophysiological Mechanisms of Regulation of Information Perception and Reproduction. *Kursk: KSMU*; 2020. (In Russ.).
8. Razumnikova O. M., Larina E. N. Hemispheric Interactions in the Search for Original Verbal Associations: Features of Coherence of Cortical Biopotentials in Creative Men and Women. I. P. Pavlov *Journal «Higher Nervous Activity»*. 2005;55(6):777-787. (In Russ.).
9. Saalman Yu. B., Kastner S. Cognitive and perceptual functions of the visual thalamus. *Journal «Neuron»*. 2011;71(2):209-223. doi:10.1016/j.neuron.2011.06.027.
10. Arnsten Amy F. T., Shanafelt T. Physician Distress and Burnout: The Neurobiological Perspective/ *Journal «Mayo Clin Proc»*. 2021;96(3):763-769. doi:10.1016/j.mayocp.2020.12.027.
11. Sauseng P., Klimesch W. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Journal of Neuroscience*

and Biobehavioral Reviews. 2008;32:1001-1013. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.03.014.

12. Stankova E. P., Shepovalnikova A. N. Functional Unification of Cortical Fields at Rest as a Mechanism of Brain Pretuning for

Purposeful Activity. Journal of Human Physiology. 2018;44(6):5-14. doi:10.1134/S0362119718060129.

13. Wolff M., Vann S. D. The Cognitive Thalamus as a Gateway to Mental Representations. Journal «Neuroscience». 2019;39(1):3-14. doi:10.1523/JNEUROSCI.0479-18.201.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕВУСОВ КОЖИ**Миронова Д. В.¹, Сазонова М. В.¹, Пискунов А. А.¹, Холдеенко В. Д.², Кажуро Д. В.², Талер А.³, Филиппов А. И.¹, Чернышев Г.¹**¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ), Каширское шоссе, 31, Москва, Россия²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь³ГмбХ «ТАЛЬДЕРМА», Лейпциг, Саксония, Германия

Для корреспонденции: Миронова Дарья Владимировна, Инженерно-физический институт биомедицины НИЯУ МИФИ, e-mail: c0conuter@yandex.ru

For correspondence: Daria V. Mironova, laboratory researcher at the Department of Fundamental Medicine at the Engineering Physics Institute of Biomedicine at the MEPhI, e-mail: c0conuter@yandex.ru.**Information about authors:****Mironova D. V.**, <https://orcid.org/0009-0004-2616-2267>**Sazonova M. V.**, <https://orcid.org/0009-0000-5710-4781>**Piskunov A. A.**, <https://orcid.org/0009-0004-8779-812X>**Holdeenko V. D.**, <https://orcid.org/0009-0004-7363-4394>**Kazhura D. V.**, <https://orcid.org/0009-0008-2460-4024>**Thaler A.**, <https://orcid.org/0009-0007-5012-211X>**Filippov A. I.**, <https://orcid.org/0009-0004-2330-4004>**Chernyshev H.**, <https://orcid.org/0009-0007-1589-4157>**РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – провести сравнительный клинико-морфологический анализ различных гистологических типов невусов. Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с невусами кожи (n=124). Оценивали возраст, локализацию, гистологические типы. Результаты. Среди невусов кожи проанализированы меланоцитарный, диспластический и гало-невусы. Большая их часть обнаружены в возрасте 35 – 45 лет, при этом гало-невусы в основном у детей до 17 лет. Невусы встречаются в равных долях независимо от половой принадлежности пациентов за исключением диспластического невуса, который преобладал у женщин. Кожа волосистой части головы является наиболее распространенной локализацией интрадермальных невусов, а спины – для других типов, средний размер составил от 1,5 до 10 мм. Заключение. Дополнение статистических, эпидемиологических и клинических данных, касающиеся возрастных особенностей, гендерного распределения пациентов с невусами, а также локализации и размера меланоцитарных новообразований кожи является одним из основополагающих аспектов для дальнейшего изучения их этиологии и патогенеза, а также способствует оптимизации работы первичного звена в онкологической помощи населению.

Ключевые слова: интрадермальный невус, диспластический невус, гало-невус, гистология.**COMPARATIVE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF SKIN NEVOUS****Mironova D. V.¹, Sazonova M. V.¹, Piskunov A. A.¹, Holdeenko V. D.², Kazhura D. V.², Thaler A.³, Filippov A. I.¹, Chernyshev H.¹**¹Engineering Physics Institute MEPhI, Moscow, Russia²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus³GmbH “THALDERMA”, Leipzig, Saxony, Germany**SUMMARY**

The aim of the study was to conduct a comparative clinical analysis of various histological types of nevi. Material and methods. A retrospective analysis of medical records of patients with skin nevi (n=124) was conducted. Age, localization, and histological types were evaluated. Results. Melanocytic, dysplastic, and halo nevi were analyzed among skin nevi. Most of them were found at the age of 35 – 45 years, while halo nevi were mostly found in children under the age of 17. Nevi were found in equal proportions regardless of the patients' gender, with the exception of dysplastic nevi, which were more common in women. The scalp is the most common location for intradermal nevi, while the back is the most common location for other types, with an average size of 1.5 to 10 mm. Conclusion. The addition of statistical, epidemiological, and clinical data regarding the age characteristics, gender distribution of patients with nevi, as well as the localization and size of melanocytic skin neoplasms, is one of the fundamental aspects for further study of their etiology and pathogenesis, and also contributes to the optimization of primary care in oncology.

Key words: introdermal nevus, dysplasic nevus, halo-nevus, histology

Невусы – одни из наиболее распространённых доброкачественных новообразований кожи. Они представляют собой скопления невусных клеток, являющихся производными меланоцитов, которые располагаются в эпидермисе, дерме и подкожно-жировой клетчатке. Гистологическая классификация невусов основана на их локализации в слоях кожи [1], а дерматоскопическая включает в себя такие критерии как: внешний вид, сроки появления и факторы онкологического риска [2]. Для большинства невусов характерно бессимптомное течение с благоприятным прогнозом. Однако, если происходят диспластические изменения невусных клеток, возрастает риск злокачественной трансформации, который составляет в среднем 1:7000 случаев в популяции [3].

Этиология и патогенез различных гистологических типов невусов в настоящее время остаются до конца не изученными. Среди основных причин можно выделить влияние генетического фактора вследствие мутаций в генах CDKN2A, TP53, PTEN и других [4-5]. Некоторые авторы говорят о роли экзогенных факторов: ультрафиолетовое излучение, гормональное и иммуноопосредованное влияния [6; 7].

В прогностическом аспекте наибольший интерес представляют диспластический невус и гало-невус. Диспластический невус – это приобретенный меланоцитарный невус, характеризующийся прежде всего цитологической атипией и риском развития меланомы [8]. Гало-невус – это особый вариант меланоцитарного невуса, отличающийся наличием депигментации вокруг кластеров невусных клеток, возникающей в результате аутоиммунного лизиса меланоцитов под влиянием цитотоксических Т-лимфоцитов. Рассмотрение этих образований в контексте сравнительного анализа с классическими меланоцитарными невусами представляется одним из необходимых этапов для более совершенной тактики ведения пациентов с различными меланоцитарными новообразованиями кожи.

Таким образом, целесообразно проведение ретроспективного исследования типичного меланоцитарного, диспластического и гало-невусов комплексного и сравнительного характера с фокусированием на возрастных и половых особенностях пациентов, а также учитывая частые локализации.

Цель исследования – провести сравнительный клинко-морфологический анализ различных гистологических типов невусов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании была проанализирована медицинская документация пациентов (n=124) с доброкачественными новообразо-

ваниями кожи различной локализации. Оценивали: а) возраст; б) пол; в) клинко-anamнестические данные (локализация, размер); г) результаты дерматоскопии и инцизионной биопсии. В связи с чем были сформированы следующие группы пациентов с невусами:

– I группа (n=79) – меланоцитарный невус (ICD-O 8750/0);

– II группа (n=24) – диспластический невус (ICD-O 8727/0);

– III группа (n=21) – гало-невус (ICD-O 8723/0).

Исследование было одобрено Этическим комитетом Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», а также соответствовало требованиям Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013).

Гистологическое исследование.

Фрагменты кожи фиксировали в 10% формалине, заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты исследовали под световым микроскопом Leica DM2000 с возможностью микрофотосъемки. С полученных цифровых изображений в 10 случайно выбранных полях зрения при увеличении $\times 400$ проводили анализ морфометрических показателей с использованием программного обеспечения Leica Application Suite (версия 4.9.0) и ImageJ.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 12.0 (IBM Analytics, США). Нормальность распределения количественных параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение считали нормальным при $p > 0,05$. Для сравнения групп использовали параметрические и непараметрические методы в зависимости от характера распределения данных: количественные данные, не противоречащие нормальному распределению, сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, а при отклонении от нормального распределения применяли U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соотношение возраста

Среди пациентов (n=124) независимо от группы средний возраст составил 30 – 45 лет. При аранжировке по группам: средний возраст у пациентов с меланоцитарным невусом составил $38,9 \pm 8,79$ лет (диапазон – 27 – 54; медиана – 39 лет), с диспластическим невусом – $38,6 \pm 9,75$ лет (диапазон – 21 – 53; медиана – 38,5 лет), а с гало-невусом $20,3 \pm 10,17$ лет (диапазон 9 – 37; медиана

на – 14 лет). Следует отметить, что гало-невусы встречались преимущественно у детей до 17 лет (62%) (Рис. 1).

Таким образом, среди анализируемой когорты пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи (n=124) преобладали интрадермальные меланоцитарные невусы. Гало-невусы чаще встречались у детей и подростков, вероятно, в связи с особенностями и повышенной склонностью иммунной системы в этом возрасте к аутоиммунным реакциям против меланоцитов. Полученные возрастные характеристики совпадают с данными других авторов [9-12; 14]

Соотношение пола

При анализе медицинской документации пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи (n=124) распределение по гендерному признаку обнаружили: для меланоцитарных невусов данные были практически равнозначны (мужчины – 48%, женщины – 52%), диспластические невусы в выборке преобладали у женщин (мужчины – 37% женщины – 63%). Для гало-невусов также было характерно практически одинаковое распределение между мужчинами (43%) и женщинами (57%) (Рис. 2).

Данные результаты указывают на то, что распространенность меланоцитарных и гало-невусов не отличается гендерной предрасположенностью, а диспластические невусы чаще встречаются у женщин, что совпадает с аналогичными исследованиями других авторов [11-13; 15].

Локализация

В ходе исследования были проанализированы наиболее распространенные локализации невусов в каждой из групп. Наибольшее количество наблюдений типичных меланоцитарных невусов отметили на коже волосистой части головы (43%), в остальных случаях частыми расположениями были – туловище (29%), спина (15%) и нижние конечности (13%). Для диспластических невусов преимущественная локализация – кожа спины (46%), в остальных случаях одинаковое распределение на коже грудной стенки, передней брюшной стенки и туловища (по 12,5%), нижней конечности (17%), что также согласуется с данными других авторов [15]. Среди гало-невусов так же выявили наибольшее количество с локализацией на коже спины (57%), значительно меньше их обнаружили на коже головы (19%), грудной (14%) и передней брюшной стенки (9,5%) (Рис. 3). Эти данные практически соответствуют публикациям из других источников [12].

Эти данные позволяют предположить, что наиболее часто встречающаяся локализация диспластических невусов, может быть обусловлена генетически детерминированными особенностями миграции и пролиферации меланоцитов, бла-

годаря которой кожа туловища содержит большое количество невусных клеток «мишеней» для возможных мутаций. Учитывая, что гало-невус возникает в следствии аутоиммунного дисбаланса, можно предположить, что наиболее частая локализация данного новообразования обусловлена равномерным распределением меланоцитов и элементов лимфоидной ткани, что способствует образованию характерного депигментированного ободка [16]. Также стоит учитывать, что распределение исходных меланоцитарных невусов, вокруг которых формируется депигментация, преимущественно на коже туловища.

Размеры новообразования кожи

Также в ходе исследования был проанализирован размер невусов в каждой из выборок. Наиболее часто ($\approx 90 - 90,5\%$) встречались невусы до 1,5-10 мм в диаметре (Табл. 1).

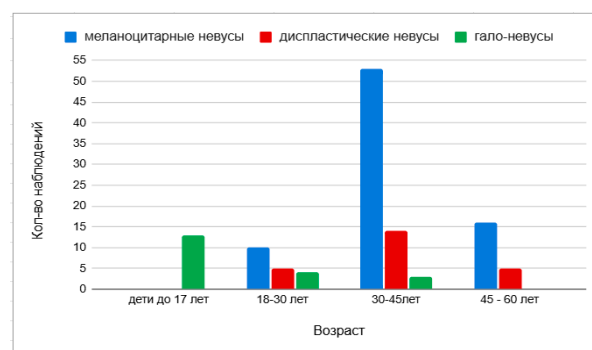


Рис. 1. Соотношение возраста пациентов в зависимости от гистологического типа невусов, n=124.
Fig. 1. The age distribution of patients depending on the histological type of nevi, n=124.

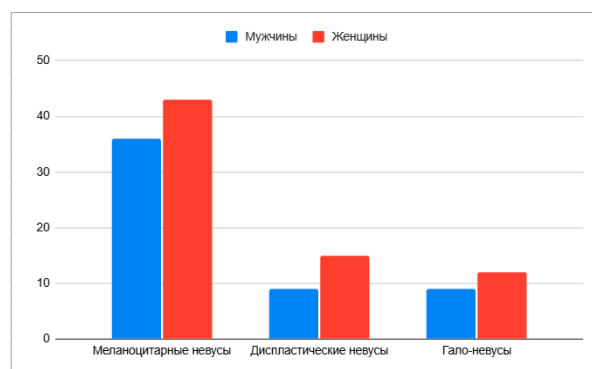


Рис. 2. Соотношение пола пациентов в зависимости от гистологического типа невусов.
Fig. 2. Gender ratio of patients depending on the histological type of nevi.

Дерматоскопическое исследование

При дерматоскопическом исследовании доброкачественных новообразований кожи у пациентов изучаемых групп выявили ряд особенностей. При меланоцитарном невусе Унны структу-

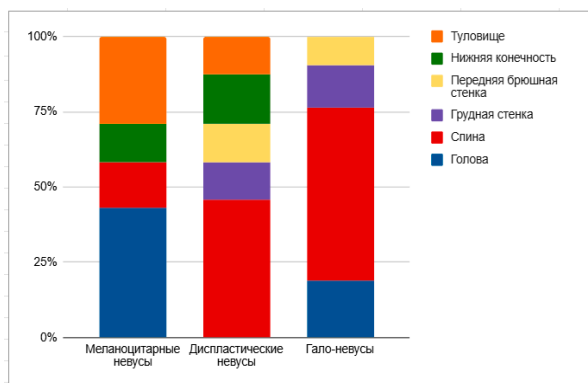


Рис. 3. Соотношение расположения невусов в зависимости от их гистологического типа.

Fig. 3. The distribution of nevi localization depends on their histological type.

ра чётко выделялась на светло-коричневом фоне, а также отмечали наличие полигональных долек с комедоноподобными отверстиями в центре. Сосудистый компонент был представлен точечными сосудами в центре и извитыми сосудами по периферии. У большинства устья волосяных фолликулов были расширены, это сопровождалось перифолликулярной гипопигментацией. При невусе Мишера – на гомогенном светло-коричневом фоне кожного покрова отмечались множественные телеангиэктазии по периферии с расширенными устьями волосяных фолликулов с терминальными волосами, окруженными светлым ореолом. При этом, границы были четкими, без изъязвлений. При диспластическом невусе глобулы располагались по периферии образования, центр сетчатого вида, гипопигментированный;

Таблица 1. Соотношение размеров невусов с их гистологическим типом.
Table 1. The relationship between the size of nevi and their histological type.

Размер	Меланоцитарные невусы	Диспластические невусы	Гало-невусы	Итого
до 1,5 мм	2	-	-	2
1,5-10 мм	71	22	19	112
более 10 мм	6	2	2	10
более 20 мм	-	-	-	-
Всего:	79	24	21	124

местами окраска была неоднородной – сочетала несколько оттенков от коричневого и рыжего до тёмно-коричневого цвета. В тоже время мелкие кровеносные сосуды с признаками атипизма, а также полиморфные сине-серые точки и глобулы, асимметрии не обнаружили. Дерматоскопически при гало-невусе центральный компонент обладал гомогенной пигментацией, глобулы тесно прилегали друг к другу, были симметричными, однородными по размеру и цвету. Периферический компонент (гало-ободок) представлял собой равномерную депигментированную область кожи, граница между невусом и ободком характеризовалась как резким, так и постепенным переходом. Местами по краю ободка отмечалась легкая эритема и телеангиэктазии, которые являются признаками воспалительного процесса, лежащего в основе деструкции невусных клеток.

Гистологическое исследование

В образцах кожи пациентов первой группы (n=79) в проекции сосочкового слоя дермы были обнаружены скопления крупных невусных клеток, местами образующих гнезда. Эти клетки с уменьшенной цитоплазмой и без включений меланина, ядра их мелкие и гиперхромные с

дисперсным хроматином, ядрышки не прослеживаются (клетки типа В). Обнаруженная морфологическая картина соответствовала интрадермальному невусу. У пациентов второй группы (n=24) выявили морфологическую картину диспластического невуса: эпидермис с удлинёнными анастомозирующими эпидермальными выростами, лентигозной и гнездовой меланоцитарной пролиферацией из округлых клеток с незначительным полиморфизмом ядер. В проекции сосочкового слоя дермы – ламеллярный фиброз, меланофаги, мелкоочаговые лимфоцитарные инфильтраты, гнездовые структуры из невусных клеток типов В и С. В образцах третьей группы (n=21) гистологическая картина соответствовала гало-невусу: эпидермис с удлинёнными анастомозирующими эпидермальными выростами, лентигозной и гнездовой меланоцитарной пролиферацией из округлых клеток с незначительным полиморфизмом ядер, фокусами спонгиоза, вакуолизацией цитоплазмы отдельных клеток базального слоя. В дерме густая лимфоцитарная инфильтрация, среди которой определяются гнездовые структуры с «размытыми» границами из невусных клеток (Рис. 4).

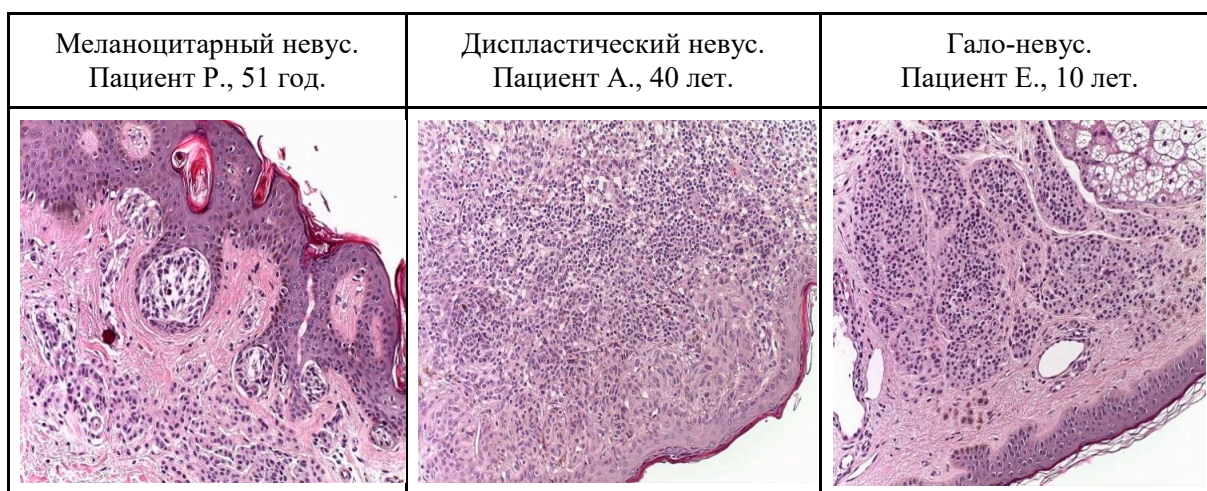


Рис. 4. Меланоцитарный невус (8750/0), диспластический невус (8727/0), гало-невус (8723/0). Окрашивание: гематоксин и эозин, увелич. $\times 20$.

Fig. 4. Melanocytic nevus (8750/0), dysplastic nevus (8727/0), halo nevus (8723/0). H&E stain, $\times 20$.

Тактика ведения пациентов

По результатам анализа жалоб, анамнеза, физикального обследования пациентов с использованием дерматоскопических критериев всем пациентам ($n=124$) была проведена инцизионная биопсия. Послеоперационный период во всех случаях проходил без осложнений.

Таким образом, объединение данных о клинико-морфологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических особенностях с помощью проведенного сравнительного анализа позволит улучшить качество ведения пациентов в условиях амбулаторного приема, а также сделать более доступной схему ведения пациентов с новообразованиями кожи, так как способствует раскрытию ключевых механизмов патогенеза доброкачественных новообразований кожи. При этом, кроме классических этиологических факторов, приводящих к развитию невусов, не исключено и действие облучения при лечении меланомы или изменения кожного покрова в следствие сепсиса и др. [17; 18]

Наши результаты подтверждают необходимость:

- проведения дальнейших исследований в области изучения распространенности перечисленных выше меланоцитарных образований среди различных групп населения;
- изучения факторов, которые могут влиять на развитие данных образований;
- проведения молекулярно-биологических и молекулярно-генетических исследований, направленных на изучение патогенеза в корреляции с риском развития злокачественных процессов;

- проведение дальнейшего исследования элементов иммунного микроокружения, стромального и сосудистого компонента невусов, особенно гало-невусов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были проанализированы клинические показатели распространенности невусов кожи различных гистологических типов (меланоцитарный, диспластический, гало). Наиболее часто невусы встречались в возрасте 35–45 лет, в тоже время гало-невусы более распространены у детей. Гендерная принадлежность практически одинаковая, за исключением диспластического невуса, который преобладал у женщин. Кожа волосистой части головы является наиболее распространенной локализацией интрадермальных невусов, а спины – для других типов. Среди трех изученных групп наблюдений наиболее частый диаметр невусов составил от 1,5 до 10 мм.

Дополнение статистических, эпидемиологических и клинических данных, касающиеся возрастных особенностей, гендерного распределения пациентов с невусами, а также локализации и размера меланоцитарных новообразований кожи является одним из основополагающих аспектов для дальнейшего изучения их этиологии и патогенеза, а также способствует оптимизации работы первичного звена в онкологической помощи населению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Classification of Skin Tumours, 5th ed.; 2025.

2. Wang Y. K., Gao Y. J., Liu J., Zhu Q. L., Wang J. C., Qin J., Jin H. Z. A comparative study of melanocytic nevi classification with dermoscopy and high-frequency ultrasound. *Skin Res Technol.* 2022 Mar;28(2):265-273. doi: 10.1111/srt.13123.

3. Махачев Д. Р., Алиева Т. А., Буланов Д. В., Волченко Н. Н. Алгоритмы морфологической диагностики диспластического невуса. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2025;14(2):83-88. doi:10.17116/onkolog20251402183.

4. Аношкин К. И., Седова Т. Г., Хлебникова А. Н. и др. Молекулярная патология генов эпигенетической регуляции при эпителиальных опухолях кожи. *Клиническая дерматология и венерология.* 2024;23(2):141-148.

5. Титов К. С., Потекаев Н. Н., Хасанова К. И., Сорокина М. В. Предшественники меланомы кожи (меланомоопасные невусы). *Клиническая дерматология и венерология.* 2025;24(1):56-63. doi:10.17116/klinderma20252401156.

6. Yan B. Y., Garcet S., Gulati N., Kiecker F., Fuentes-Duculan J., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Shemer A., Mitsui H., Krueger J. G. Novel immune signatures associated with dysplastic naevi and primary cutaneous melanoma in human skin. *Exp Dermatol.* 2019 Jan;28(1):35-44. doi:10.1111/exd.13805.

7. Nasti T. H., Yusuf N., Sherwani M. A., Athar M., Timares L., Elmets C. A. Regulatory T Cells Play an Important Role in the Prevention of Murine Melanocytic Nevi and Melanomas. *Cancer Prev Res (Phila).* 2021 Feb;14(2):165-174. doi:10.1158/1940-6207.

8. Baigrie D., Tanner L. S. Dysplastic Nevi. 2022 Oct 24. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.*

9. Романова О. А., Артемьева Н. Г., Марычева В. Н., Курашвили Л. Р., Вещевайлов А. А. Клинические особенности ранней меланомы, развившейся на фоне диспластического невуса. *Клиническая дерматология и венерология.* 2021;20(4):45-49. doi:10.17116/klinderma20212004145.

10. Roman Drozdowski, Natalie Spaccarelli, Margot S. Peters, Jane M. Grant-Kels, Dysplastic nevus part I: Historical perspective, classification, and epidemiology, *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1,2023;88(1):1-10. doi:10.1016/j.jaad.2022.04.068.

11. Stefanaki C., Sourra E., Chloridou C., Stratigos A. A Series of Halo Congenital Nevi. *Acta Derm Venereol.* 2025 Oct 30;105:adv44608. doi:10.2340/actadv.v105.44608.

12. Nedelcu R., Dobre A., Brinzea A., Hulea I., Andrei R., Zurac S., Balaban M., Antohe M., Manea L., Calinescu A., Coman A., Pantelimon F., Dobritoiu A., Popescu C., Popescu R., Balasescu E., Ion D., Turcu G. Current Challenges in Deciphering Sutton Nevi-Literature Review and Personal Experience. *J Pers Med.* 2021 Sep 9;11(9):904. doi:10.3390/jpm11090904.

13. Саламова И. В., Мордовцева В. В. Проблемы диагностики диспластических меланоцитарных невусов. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016;19(1):4-6. doi:10.18821/1560-9588-2016-19-1-4-6.

14. Zhang Y., Xu Y., Cui W., Wang H., Li M., Liu L. PD-L1+ neutrophils mediate immune regulation of CD8+ T cells in halo nevi. *Front Immunol.* 2025 Aug 20;16:1628913. doi:10.3389/fimmu.2025.1628913.

15. Сергеев Ю. Ю., Мордовцева В. В., Сергеев В. Ю., Тамразова О. Б., Никитаев В. Г., Проничев А. Н. Меланоцитарный невус как предшественник меланомы: клинические случаи и обзор литературы. *harmateca.* 020;27(4):9-4. doi:10.18565/pharmateca.2019.8.78-82.

16. Tertychnyi A. S., Romanova O. A., Bogdanova E. V., et al. (2018). Halo nevi and halo phenomenon in dermatology: Clinical significance and diagnostic aspects. *Pharmateca.* 2018;(S1):52-56.

17. Demyashkin G. A., Vadyukhin M. A., Marukyan A. K., Saakyan S. V., Karakaeva E. B., Koryakin S. N., Shapovalova E. Y., Kantorovich A. A., Andrievskikh A. S. Morphometric parameters of keratinocyte proliferation and apoptosis following ascorbic acid administration in radiation-induced skin injury. *Morphology.* 2025;163(3):200-209. doi:10.17816/morph.646329.

18. Shapovalova E. Yu., Demyashkin G. A., Malanichev M. Yu., et al. Immunophenotypic characteristics of proliferation and apoptosis of intact keratinocytes in systemic inflammation. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2020;10(2):48-52. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-2-48-52.

REFERENCES

1. WHO Classification of Skin Tumours, 5th ed.; 2025.

2. Wang Y. K., Gao Y. J., Liu J., Zhu Q. L., Wang J. C., Qin J., Jin H. Z. A comparative study of melanocytic nevi classification with dermoscopy and high-frequency ultrasound. *Skin Res Technol.* 2022 Mar;28(2):265-273. doi:10.1111/srt.13123.

3. Makhachev D. R., Alieva T. A., Bulanov D. V., Volchenko N. N. Algorithms for morphological diagnosis of dysplastic nevus. *P. A. Herzen Journal of*

- Oncology. 2025;14(2):83-88. (Russ.). doi:10.17116/onkolog20251402183.
4. Anoshkin K. I., Sedova T. G., Khlebnikova A. N., et al. Molecular pathology of genes of epigenetic regulation in epithelial skin tumors. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2024;23(2):141-148. (In Russ.).
5. Titov K. S., Potekaev N. N., Khasanova K. I., Sorokina M. V. Precursors of skin melanoma (melanoma-sensitive nevi). Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2025;24(1):56-63. (In Russ.). doi:10.17116/klinderma20252401156.
6. Yan B. Y., Garcet S., Gulati N., Kiecker F., Fuentes-Duculan J., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Shemer A., Mitsui H., Krueger J. G. Novel immune signatures associated with dysplastic naevi and primary cutaneous melanoma in human skin. Exp Dermatol. 2019 Jan;28(1):35-44. doi:10.1111/exd.13805.
7. Nasti T. H., Yusuf N., Sherwani M. A., Athar M., Timares L., Elmetts C. A. Regulatory T Cells Play an Important Role in the Prevention of Murine Melanocytic Nevi and Melanomas. Cancer Prev Res (Phila). 2021 Feb;14(2):165-174. doi:10.1158/1940-6207.
8. Baigrie D., Tanner L. S. Dysplastic Nevi. 2022 Oct 24. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
9. Romanova O. A., Artemyeva N. G., Marycheva V. N., Kurashvili L. R., Veshevailov A. A. Clinical features of early melanoma developed at the basis of dysplastic nevus. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. 2021;20(4):45-49. (In Russ.). doi:10.17116/klinderma20212004145.
10. Roman Drozdowski, Natalie Spaccarelli, Margot S. Peters, Jane M. Grant-Kels, Dysplastic nevus part I: Historical perspective, classification, and epidemiology, Journal of the American Academy of Dermatology. 1,2023;88(1):1-10. doi:10.1016/j.jaad.2022.04.068.
11. Stefanaki C., Sourra E, Chloridou C., Stratigos A. A Series of Halo Con-genital Nevi. Acta Derm Venereol. 2025 Oct 30;105:adv44608. doi:10.2340/actadv.v105.44608.
12. Nedelcu R., Dobre A., Brinzea A., Hulea I., Andrei R., Zurac S., Balaban M., Antohe M., Manea L., Calinescu A., Coman A., Pantelimon F., Dobritoiu A., Popescu C., Popescu R., Balasescu E., Ion D., Turcu G. Current Challenges in Deciphering Sutton Nevi-Literature Review and Personal Experience. J Pers Med. 2021 Sep 9;11(9):904. doi:10.3390/jpm11090904.
13. Salamova I. V., Mordovtseva V. V. Problems in the diagnosis of dysplastic melanocytic nevi. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2016; 19(1): 4-6. (In Russ.). doi:10.18821/1560-9588-2016-19-1-4-6
14. Zhang Y., Xu Y., Cui W., Wang H., Li M., Liu L. PD-L1+ neutrophils mediate immune regulation of CD8+ T cells in halo nevi. Front Immunol. 2025 Aug 20;16:1628913. doi:10.3389/fimmu.2025.1628913.
15. Sergeev Y. Y., Mordovtseva V. V., Sergeev V. Y., Tamrazova O. B., Nikitaev V. G., Pronichev A. N. Melanocytic nevus as a melanoma precursor: clinical cases and literature review. Pharmateca. 2019;26(8):78-82. (In Russ.). doi:10.18565/pharmateca.2019.8.78-82.
16. Tertychnyi A. S., Romanova O. A., Bogdanova E. V., et al. (2018). Halo nevi and halo phenomenon in dermatology: Clinical significance and diagnostic aspects. Pharmateca. 2018;(S1):52-56.
17. Demyashkin G. A., Vadyukhin M. A., Marukyan A. K., Saakyan S. V., Karakaeva E. B., Koryakin S. N., Shapovalova E. Y., Kantorovich A. A., Andrievskikh A. S. Morphometric parameters of keratinocyte proliferation and apoptosis following ascorbic acid administration in radiation-induced skin injury. Morphology. 2025;163(3):200-209. doi:10.17816/morph.646329.
18. Shapovalova E. Yu., Demyashkin G. A., Malanichev M. Yu., et al. Immunophenotypic characteristics of proliferation and apoptosis of intact keratinocytes in systemic inflammation. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2020;10(2):48-52. doi:10.37279/2224-6444-2020-10-2-48-52.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ФИЗИОТЕРАПИИ ШКАЛОЙ УГЛОВ ДВИЖЕНИЙ ПРИ ДОРСАЛГИИ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА

Недопёкина О. А., Мизин В. И., Григорьев П. Е.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И. М. Сеченова» (ГБУЗ РК «АНИИ имени И. М. Сеченова»), Ялта, Россия

Для корреспонденции: Недопёкина Оксана Анатольевна, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И. М. Сеченова», e-mail: nevrolog.zdorovie@yandex.ru

For correspondence: Oksana A. Nedopekina, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I. M. Sechenov, e-mail: nevrolog.zdorovie@yandex.ru

Information about authors:

Nedopekina O. A., <https://orcid.org/0000-0003-4589-0900>

Mizin V. I., <https://orcid.org/0000-0001-9121-8184>

Grigoriev P. E., <https://orcid.org/0000-0001-7390-9109>

РЕЗЮМЕ

Оценка функционального статуса при дорсалгиях является основополагающей для лечения, реабилитации и медико-социальной экспертизы, однако единого подхода не существует. Существующие классификации преимущественно ориентированы на патоанатомические изменения и не учитывают динамику функциональных нарушений. Цель. Разработать балльную шкалу для интегральной оценки нарушений на основе гониометрии при дорсалгии пояснично-крестцового отдела и применить её для сравнения эффективности комбинаций ударно-волновой терапии (УВТ), высокоинтенсивной лазерной терапии (ВИЛТ) и фармакопунктуры (ФП). Материал и методы. 116 пациентов распределены в 5 групп: 1 (УВТ+ВИЛТ+ФП, n=20), 2 (УВТ+ВИЛТ, n=22), 3 (УВТ+ФП, n=27), 4 (ВИЛТ+ФП, n=25), 5 (контроль, стандартная физиотерапия, n=22). До и после лечения измеряли сгибание, разгибание, наклоны туловища. Разработана пятибалльная шкала (0–4) на основе приказов Минтруда №585н, МВД №523 и литературных данных. Рассчитывали суммарный балл (0–16). Оценивали частоту достижения нормы (0 баллов) и значимого улучшения ($\Delta \geq 2$). Результаты. Частота улучшения составила: группа 1 – 90,0%, 2 – 81,8%, 3 – 77,8%, 4 – 100%, 5 – 45,5% ($p < 0,001$). Группа 4 значимо лучше контроля ($p < 0,001$), группы 2 и 3 ($p = 0,048$; $p = 0,002$). По достижению нормы лидировала группа 1 (90,0%), значимо выше контроля ($p = 0,001$; ОШ=10,8). Анализ отдельных движений показал максимальный прирост сгибания в группе 4 (медиана +30°). Обсуждение. Предложенная шкала, базирующаяся на нормативах медико-социальной экспертизы (МСЭ), впервые позволяет интегрально оценить функциональный статус в едином балльном формате. Выявленное преимущество комбинации ВИЛТ+ФП (100% улучшений) согласуется с данными о синергизме лазеротерапии и локального введения препаратов. Тройная комбинация (90% нормы) подтверждает целесообразность добавления УВТ для достижения полного восстановления. Анализ отдельных движений валидизирует полученные результаты. Заключение. Разработанная шкала оценки – валидна и информативна. Комбинация ВИЛТ+ФП наиболее эффективна у больных дорсалгией для улучшения функции, достижения нормы.

Ключевые слова: дорсалгия, гониометрия, балльная шкала, ударно-волновая терапия, высокоинтенсивная лазерная терапия, фармакопунктура.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF COMBINED PHYSIOTHERAPY METHODS USING A RANGE OF MOTION SCALE IN LUMBOSACRAL DORSALGIA

Nedopekina O. A., Mizin V. I., Grigoriev P. E.

Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, Yalta, Russia

SUMMARY

Assessment of functional status in dorsalgia is crucial for rehabilitation and medical-social expertise, but no unified approach exists. Existing classifications are predominantly focused on pathoanatomical changes and do not consider the dynamics of functional disorders. Objective. To develop a score scale for integral assessment of impairments based on goniometry and apply it to compare the efficacy of combinations of extracorporeal shock wave therapy (ESWT), high-intensity laser therapy (HILT), and pharmacopuncture (P). Material and methods. 116 patients were divided into 5 groups: 1 (ESWT+HILT+P, n=20), 2 (ESWT+HILT, n=22), 3 (ESWT+P, n=27), 4 (HILT+P, n=25), 5 (control, standard physiotherapy, n=22). Flexion, extension, and lateral bending of corpus were measured before and after treatment. A five-point scale (0–4) was developed based on literature sources, orders of the Ministry of Labour No. 585n and the Ministry of Internal Affairs No. 523. The total score (0–16) was calculated. The frequency of achieving normal (0 points) and significant improvement ($\Delta \geq 2$) was assessed. Results. The improvement rate was: group 1 – 90.0%, 2 – 81.8%, 3 – 77.8%, 4 – 100%, 5 – 45.5% ($p < 0.001$). Group 4 was significantly better than control ($p < 0.001$) and groups 2 and 3.

3 ($p=0.048$; $p=0.002$). Group 1 led in achieving normal (90.0%), significantly higher than control ($p=0.001$; $OR=10.8$). Analysis of individual movements showed maximal flexion increase in group 4 (median $+30^\circ$). Discussion. The proposed scale, based on MSE standards, allows for the first time an integral assessment of functional status in a unified score format. The revealed advantage of the HILT+P combination (100% improvement) is consistent with data on the synergism of laser therapy and local drug administration. The triple combination (90% normal) confirms the feasibility of adding ESWT to achieve complete recovery. Analysis of individual movements validates the obtained results. Conclusion. The developed scale is valid and informative. The HILT+P combination is most effective for improving function, the triple combination for achieving normal.

Key words: dorsalgia; goniometry, score scale, extracorporeal shock wave therapy, high-intensity laser therapy, pharmacopuncture.

Дорсалгии пояснично-крестцовой локализации являются одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью и временной нетрудоспособности [1]. Основопологающим критерием восстановления при данной патологии выступает функциональный статус пациента, в первую очередь объем движений в поясничном отделе позвоночника. Угловые характеристики движений (сгибание, разгибание, наклоны) служат основой для определения степени нарушений статодинамической функции при медико-социальной экспертизе (МСЭ) согласно приказу Минтруда России №585н¹. Таким образом, объективизация функционального статуса и его динамики имеет не только клиническое, но и экспертно-реабилитационное значение.

В современной вертебродологии, несмотря на множество классификационных систем (систематический обзор Kwan и соавт. выявил 54 различные классификации [2]), ни одна из них в полной мере не учитывает функциональный компонент и не коррелирует с исходами, значимыми для пациента. Большинство подходов базируются на патологических изменениях (протрузии, спондилолистез и др.), однако, как отмечают Ludwig и соавт., «физические терапевты лечат нарушения, связанные с движением, а не структурные анатомические аномалии» [3]. Это обосновывает необходимость использования функциональных критериев оценки.

Прямые измерения углов в градусах объективны, но неудобны для интегральной характеристики и статистического анализа. В связи с этим необходима обладающая внутренней и внешней валидностью шкала, сочетающая информативность, критериальность, содержательность, интегративность, и пригодная для использования в физиотерапевтической, терапевтической практике, а также в научных исследованиях.

Цель настоящего исследования – разработать шкалу перевода из углов гониометрии в балльную оценку нарушения статодинамической функции при дорсалгии пояснично-крестцового отдела, обозначить её валидность и продемонстрировать её возможности на примере сравнительного анализа эффективности различных комбинаций физиотерапевтических методов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное контролируемое исследование в параллельных группах включено 116 пациентов с дорсалгией пояснично-крестцового отдела (МКБ-10: M54.4, M54.5) в стадии неполной ремиссии. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие информированного согласия. Критерии невключения: специфический характер боли (онкологические, воспалительные заболевания, травмы), противопоказания к физиотерапии. Среди пациентов 38 (33%) мужчин и 78 (67%) женщин, медиана возраста составила 54 (42; 63) года, давность заболевания – 5 (2; 10) лет.

Исследование одобрено Этическим комитетом ГБУЗ РК «АНИИ имени И.М. Сеченова» (протокол № 4 от 12.05.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты получали базовую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями [6]: при необходимости – нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты и др., лечебную гимнастику и массаж (по показаниям). Дополнительно к базовой терапии пациенты основных групп получали комбинации исследуемых физиотерапевтических методов, пациенты контрольной группы – стандартную физиотерапию (диадинамические токи, синусоидально-модулированные токи, динамическую электронейростимуляцию, магнитотерапию). Общее количество процедур за курс составляло 15–20 (суммарно по всем назначенным физиотерапевтическим методикам для исследуемых групп) и 20–30 – для контрольной группы. Пациенты были распределены на пять групп: группа 1 ($n=20$) получала УВТ+ВИЛТ+ФП; группа 2 ($n=22$) – УВТ+ВИЛТ;

¹ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г.

№ 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

группа 3 (n=27) – УВТ+ФП; группа 4 (n=25) – ВИЛТ+ФП; группа 5 (n=22) составила контроль и получала стандартную физиотерапию.

До и после лечения проводили гониометрию позвоночника с измерением углов активных движений: сгибание вперёд (С), разгибание назад (Р), наклон вправо (НП), наклон влево (НЛ). Измерения выполняли согласно А.И. Кападжи [7]. На основе анализа нормативных документов и клинических руководств [4; 5] нами разработана пятибалльная шкала для количественной оценки степени нарушений (табл. 1). Приказ Минтруда №585н² задаёт пороговые значения для умеренных (сгибание до 60°), выраженных (сгибание до 30°) и значительно выраженных (сгибание менее 30°) нарушений. Приказ МВД №523³ содержит ведомственный норматив: угол наклона туловища вперёд при выпрямленных ногах составляет в среднем 90°, боковые наклоны – 25-30°. Клинические руководства [4; 5] указывают на возможность касания пола пальцами при сгибании (угол 75-90°) как признак нормы. Лёгкая степень (1 балл) введена для дифференциации пациентов, у которых объём движений превышает критерии умеренных нарушений, но ещё не достигает физиологической нормы; этот интервал (61-74° для сгибания, 20-24° для остальных движений) образован логически как промежуток между нормой и началом умеренных нарушений по приказу. Границы интервалов включены в более высокую степень нарушения (кроме нормы), что соответствует принципам количественной оценки в МСЭ.

Для интегральной оценки вычисляли суммарный балл нарушения статодинамической функции (СБ) как сумму баллов по четырём движениям. Теоретический диапазон суммарного балла – от 0 до 16, где 0 соответствует полной норме, а 16 – максимально возможной степени нарушений. В нашем исследовании максимальное значение составило 10, что отражает отсутствие крайне тяжёлых случаев в выборке (пациенты в стадии неполной ремиссии).

Для оценки клинически значимого эффекта использовали два бинарных исхода.

1. Достижение нормы – после лечения суммарный балл равен 0.

2. Значительное улучшение – уменьшение суммарного балла на 2 и более по сравнению с исходным ($\Delta \geq 2$). Выбор данного порога обоснован тем, что изменение на 1 балл может соответствовать минимальной разнице, не всегда имеющей клиническое значение, тогда как снижение на 2 балла гарантирует переход как минимум на одну качественную ступень по шкале тяжести [8; 9].

Учитывая порядковый характер данных, применяли методы анализа частот. Для каждого показателя рассчитывали абсолютные и относительные частоты с 95% доверительными интервалами (ДИ) для долей по методу Уилсона. Сравнение групп проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона (или точного критерия Фишера при ожидаемых частотах <5). При обнаружении глобальных различий ($p < 0,05$) выполняли попарные сравнения с использованием критерия χ^2 с поправкой

Таблица 1. Шкала перевода углов движений в баллы.
Table 1. Scale for converting range of motion angles into scores.

Баллы	Степень нарушения	Сгибание, °	Разгибание, °	Наклоны, °
0	Норма	≥ 75	≥ 25	≥ 25
1	Лёгкая	61–74	20–24	20–24
2	Умеренная	46–60	10–19	10–19
3	Выраженная	31–45	5–9	5–9
4	Значительно выраженная	≤ 30	≤ 4	≤ 4

2 Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

3 Приказ МВД РФ от 14 июля 2010 г. № 523 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения военно-врачебной экспертизы в органах внутренних дел Российской Федерации».

Бонферрони на множественность: критический уровень значимости для 10 пар составлял 0,005. Для оценки величины эффекта между группами вычисляли разность долей с 95% ДИ, а также отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Отношение шансов показывает, во сколько раз шанс достичь исхода в одной группе выше, чем в другой, и является стандартной мерой ассоциации в медицинских исследованиях [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исходном состоянии группы были сопоставимы по суммарному баллу до лечения ($p > 0,05$ для критерия Краскела-Уоллиса). В целом по выборке исходно преобладали значения суммарного балла в диапазоне 2-4 (суммарно 67,2%), что соответствует умеренным и лёгким нарушениям.

Достаточно высокое значение (10 баллов из 16 возможных) встретилось лишь у одного пациента группы 4.

Динамика суммарного балла после лечения.

Распределение суммарного балла после лечения представлено в табл. 2, частота достижения критериев эффективности – в табл. 3.

Таблица 2. Распределение суммарного балла после лечения по группам.
Table 2. Distribution of total score after treatment by groups.

СБ после	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
0	18	14	18	13	9
1	2	8	5	5	7
2	0	0	4	3	1
3	0	0	0	3	4
4	0	0	0	1	1

Таблица 3. Частота достижения нормы (СБ=0) и значительного улучшения ($\Delta \geq 2$).
Table 3. Frequency of achieving normal (TS=0) and significant improvement ($\Delta \geq 2$).

Группа	n	Норма, n (%)	95% ДИ для доли	$\Delta \geq 2$, n (%)	95% ДИ для доли
1	20	18 (90,0)	69,9-97,2	18 (90,0)	69,9-97,2
2	22	14 (63,6)	42,8-80,3	18 (81,8)	61,5-93,0
3	27	19 (70,4)	51,5-84,4	21 (77,8)	59,2-89,4
4	25	13 (52,0)	33,5-70,0	25 (100)	86,7-100
5	22	9 (40,9)	23,3-61,3	10 (45,5)	26,9-65,3

Глобальное сравнение по критерию «норма» показало статистическую значимость различий ($\chi^2=13,27$, $df=4$, $p=0,010$); по критерию « $\Delta \geq 2$ » –

очень высокую значимость ($\chi^2=24,98$, $df=4$, $p < 0,001$). Попарные сравнения с поправкой Бонферрони представлены в табл. 4.

Таблица 4. Апостериорные, попарные сравнения для групп.
Table 4. Aposterior, pairwise comparisons for groups.

Сравниваемые пары групп	Статистическая значимость p по критерию «достижение нормы»	Статистическая значимость p по критерию «значительное улучшение»
1 и 5	0,001	0,002
2 и 5	0,127	0,004
3 и 5	0,037	0,002
4 и 5	0,437	<0,001
3 и 4	0,168	0,002
2 и 4	0,412	0,048
1 и 4	0,008	0,240

Далее мы посчитали «размер эффекта», выраженный в разности долей частоты значительного улучшения, доверительный интервал для данного показателя. То же самое было рассчитано по отно-

шению шансов. В таблице 5 представлены только те строки, для пар переменных которых было установлено статистически значимое различие. Это видно в таблице 4.

Таблица 5. Размеры эффектов для статистически значимых сравнений из таблицы 4.
Table 5. Effects sizes for the statistic significant comparisons from table 4.

Сравниваемые пары групп	Разность долей частоты значительного улучшения	95% ДИ	Отношение шансов для значительного улучшения	95% ДИ
1 и 5	44,5	19,3-66,5	10,8	2,1-56,0
2 и 5	36,3	9,9-58,9	5,4	1,5-19,8
3 и 5	32,3	7,5-54,3	4,3	1,3-13,9
4 и 5	54,5	33,5-73,6	∞	—
3 и 4	-22,2	-39,6 - -1,9	0,13	0,03-0,51

Помимо представленных выше данных, нами был проведен также анализ наклонов туловища в разных плоскостях, и получены следующие данные. Самый большой прирост сгибания туловища наблюден в группе 4, в которой медиана угла увеличилась на 30 градусов. В группе 1 на 13 градусов вырос угол разгибания. В группе 4 увеличились углы наклонов в стороны на 10 градусов. По критерию «достижение нормы» по сгибанию туловища наилучшие результаты наблюдали в 1 группе (в 80% случаев было достижение нормы), что статистически значимо выше результата для 5 группы (контрольной) – $p=0,002$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанная балльная шкала дает возможность функциональной оценки углов наклонов туловища, причем стандартизованную. Мало того, в ней также есть интегральный показатель оценки наклонов в разных 4 плоскостях. Это суммарный балл, который отражает нормированно общую статодинамическую функцию пациента. Это имеет большое значение. Особенно в научных исследованиях, ведь посредством суммарного балла можно сравнивать функции движений в больших выборках независимо от того, в каких плоскостях нарушения движений, проводить статистический анализ популяционных данных.

Мы показали в данной статье как шкала применяется к реальным научным данным. Выявились статистически и клинически значимые различия между изучаемыми комбинациями физиотерапии между собой и с контрольной (стандартная физиотерапия). Шкала показала, что все предложенные нами методы физиотерапии лучше стандартной по данной шкале. Тотальное улучшение наступило в 100% случаев в группе 4 (ВИЛТ+ФП). Это статистически значимо выше, чем во второй и третьей группах, но не первой. Это согласуется с тем, что лазеротерапия и фармакопунктура обладают синергизмом действия [11; 12]. Так, ВИЛТ улучшает микроциркуляцию,

тем самым подготавливая к лучшему эффекту от ФП. В группе 1 полное достижение нормы наступило у 90% больных, что является очень хорошим результатом. Это значимо выше, чем в контрольной группе. Возможно, механизм связан с действием УВТ на фиброзные изменения в мышцах и связках, о чем указано в работе [13]. Во второй и третьей группах (двух компонентных, где применялась УВТ) наблюдались близкие результаты по значительному улучшению функции наклонов туловища. Это соответствует данным из литературы об эффективности УВТ при дорсопатиях [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проделанная научная работа позволяет сделать следующие выводы. Разработанная и предлагаемая к применению шкала позволяет объективно оценивать функциональное состояние наклонов туловища, в частности, у пациентов с дорсалгиями пояснично-крестцового отдела позвоночника. Поскольку оценки по шкале являются стандартизованными и клинически содержательными, то её можно применять и в медико-социальной экспертизе, и в научных, и в клинических исследованиях. На примере её использования в лечении пациентов с дорсалгией разными методами в сравнении со стандартной физиотерапией, удалось установить согласованные и понятные с точки зрения физиологических механизмов результаты. ВИЛТ+ФП лучше всего даёт вклад в динамику улучшения функции. УВТ+ВИЛТ+ФП лучше всего для полного восстановления объема движений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic

- analysis. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(6):e316-e329. doi:10.1016/S2665-913(23)00098-X.
2. Kwan K.Y.H., Naresh-Babu J., Jacobs W., et al. Toward the Development of a Comprehensive Clinically Oriented Patient Profile: A Systematic Review of the Purpose, Characteristic, and Methodological Quality of Classification Systems of Adult Spinal Deformity. *Neurosurgery.* 2021;88(6):1065-1073. doi:10.1093/neuros/nyab023.
3. Ludewig P. M., Lawrence R. L., Staker J. L., Braman J. P. What's in a name? Using movement system diagnoses versus pathoanatomic diagnoses. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43(5):280-283. doi:10.2519/jospt.2013.0104.
4. Весловский В. П., Попелянский Я. Ю., Сак Н. Н. и др. Клиническая вертеброневрология и мануальная терапия. Казань; 2000.
5. Белова А. Н., Щепетова О. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор; 2002.
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Дегенеративные заболевания позвоночника (дорсопатии)». М.; 2021.
7. Кападжи А. И. Позвоночник: клиническая оценка и лечение. М.: Эксмо; 2020.
8. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G. H. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989;10(4):407-415. doi:10.1016/0197-2456(89)90005-6
9. Copay A. G., Subach B. R., Glassman S. D., et al. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J.* 2007;7(5):541-546. doi:10.1016/j.spinee.2007.01.008.
10. Bland J. M., Altman D. G. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ.* 2000;320(7247):1468. doi:10.1136/bmj.320.7247.1468.
11. Корешкин А. И., Кирьянова В. В. Высокоинтенсивная лазерная терапия в лечении дорсопатий. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2019;18(3):142-147. doi:10.17816/1681-3456-2019-18-3-142-147.
12. Park J., Lee H., Shin B. C., et al. Pharmacopuncture in Korea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Acupunct Meridian Stud.* 2020;13(4):103-115. doi:10.1016/j.jams.2020.06.003.
13. Romeo P., Lavanga V., Pagani D., Sansone V. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review. *Med Princ Pract.* 2014;23(1):7-13. doi:10.1159/000355472.
14. Chung B, Wiley JP. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic low back pain: a systematic review. *Clin J Sport Med.* 2020;30(4):386-393. doi:10.1097/JSM.0000000000000695.

REFERENCES

1. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(6):e316-e329. doi:10.1016/S2665-913(23)00098-X.
2. Kwan K.Y.H., Naresh-Babu J., Jacobs W., et al. Toward the Development of a Comprehensive Clinically Oriented Patient Profile: A Systematic Review of the Purpose, Characteristic, and Methodological Quality of Classification Systems of Adult Spinal Deformity. *Neurosurgery.* 2021;88(6):1065-1073. doi:10.1093/neuros/nyab023.
3. Ludewig P. M., Lawrence R. L., Staker J. L., Braman J. P. What's in a name? Using movement system diagnoses versus pathoanatomic diagnoses. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2013;43(5):280-283. doi:10.2519/jospt.2013.0104.
4. Veslovsky V. P., Popelyansky Ya. Yu., Sak N. N., et al. Clinical vertebroneurology and manual therapy. Kazan; 2000. (In Russ.).
5. Belova A. N., Shchepetova O. N. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation. Moscow: Antidor; 2002. (In Russ.).
6. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Degenerative diseases of the spine (dorsopathies)». Moscow; 2021. (In Russ.).
7. Kapandji A. I. The spine: clinical assessment and treatment. Moscow: Eksmo; 2020. (In Russ.).
8. Jaeschke R., Singer J., Guyatt G. H. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989;10(4):407-415. doi:10.1016/0197-2456(89)90005-6
9. Copay A. G., Subach B. R., Glassman S. D., et al. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J.* 2007;7(5):541-546. doi:10.1016/j.spinee.2007.01.008.
10. Bland J. M., Altman D. G. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ.* 2000;320(7247):1468. doi:10.1136/bmj.320.7247.1468.
11. Koreshkin A. I., Kiryanova V. V. High-intensity laser therapy in the treatment of dorsopathies. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2019;18(3):142-147. (In Russ.). doi:10.17816/1681-3456-2019-18-3-142-147.
12. Park J., Lee H., Shin B. C., et al. Pharmacopuncture in Korea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Acupunct Meridian Stud.* 2020;13(4):103-115. doi:10.1016/j.jams.2020.06.003.

13. Romeo P., Lavanga V., Pagani D., Sansone V. Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review. *Med Princ Pract.* 2014;23(1):7-13. doi:10.1159/000355472.

14. Chung B, Wiley JP. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic low back pain: a systematic review. *Clin J Sport Med.* 2020;30(4):386-393. doi:10.1097/JSM.0000000000000695.

ВЛИЯНИЕ НИКОТИНА НА СОСТОЯНИЕ ГЕМАТОТЕСТИКУЛЯРНОГО БАРЬЕРА

Николаев А. А., Мавлютова Е. Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ), 414000, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Россия

Для корреспонденции: Николаев Александр Аркадьевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной химии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ, e-mail: chimnik@mail.ru

For correspondence: Alexander A. Nikolaev, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental Chemistry, Astrakhan State Medical University, e-mail: chimnik@mail.ru

Information about authors:

Nikolaev A. A., <https://orcid.org/0000-0001-6607-430X>

Mavlyutova E. B., <https://orcid.org/0009-0005-4442-3763>

РЕЗЮМЕ

Плотное соединение клеток Сертоли изолирует гаплоидные клетки, проходящие этапы сперматогенеза в семенных канальцах. Клетки Сертоли также защищают от многочисленных токсикантов и иммунных атак организма хозяина. Исследование влияния фракций табачного дыма, на взаимодействие клеток, определяющих структурный каркас сперматогенного эпителия, открывает новые аспекты мужского бесплодия. Цель данного исследования – оценка влияния никотина на состояние гематотестикулярного барьера (ГТБ) у самцов крыс. Материал и методы. Были задействованы белые крысы-самцы. Опытная группа получала 1 мг/кг никотина. После вскрытия семявыносящий проток использовали для подсчета сперматозоидов. Гомогенат семенников анализировали на содержание белков ГТБ методом вестерн-блот анализа. Проведено гистохимическое исследование локализации клаудина-11, коннексин 43 в ткани семенников крыс опытной и контрольной групп. Результаты и обсуждение. Анализ изменений сперматогенеза крыс под влиянием никотина показал, что воздействие никотина вызывает снижение числа сперматогенных клеток в семенниках крыс самцов, в большей степени страдает звено сперматид и сперматозоидов. Почти вдвое возросло число неподвижных сперматозоидов. Вестерн-блот анализ показал, что экспрессия клаудина 11 снижается после инъекций крысам никотина. Менее выражен уровень снижения N-кадгерина. Уровень коннексина изменяется случайным образом. По данным иммуногистохимического анализа в яичках крыс, получавших инъекции никотина обнаруживаются контакты между участками клаудина-11 и базальной мембраной, так как там нет развивающихся сперматоцитов. Иммуногистохимическая локализация коннексина 43 свидетельствует о дезорганизации коннексина 43 и утрате его функциональности. Выводы. Хроническая интоксикация никотином приводит к повреждениям гематотестикулярного барьера. Снижение концентрации важнейших компонентов гематотестикулярного барьера N-кадгерина и клаудина, свидетельствует о низком уровне их экспрессии в адлюминальных отделах семенных канальцев, расширении щелевых контактов между клетками Сертоли, и как следствие, проникновении компонентов иммунной системы в забарьерное пространство, что может стать причиной аутоиммунного бесплодия.

Ключевые слова: никотин, гематотестикулярный барьер, клаудин-11, коннексин 43, N-кадгерин.

THE EFFECT OF NICOTINE ON THE BLOOD-TESTICULAR BARRIER

Nikolaev A. A., Mavlyutova E. B.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The Sertoli cell tight junction isolates developing haploid cells undergoing spermatogenesis in the seminiferous tubules. Sertoli cells also protect against numerous toxicants and immune attacks by the host. Tobacco smoke fractions have been shown to disrupt the interactions between cells that define the structural framework of the spermatogenic epithelium. The objective of this study was to evaluate the effect of nicotine on the blood-testis barrier (BTB) in male rats. Material and methods. Male albino rats. The experimental group received 1 mg/kg nicotine. After dissection, the vas deferens was used to count sperm. Testicular homogenate was analyzed for BTB protein content by Western blot. A histochemical study of claudin-11 and connexin 43 localization in testicular tissue from rats in the experimental and control groups was conducted. Results and discussion. Analysis of changes in rat spermatogenesis under the influence of nicotine revealed that nicotine exposure causes a decrease in the number of spermatogenic cells in the testes of male rats, with the spermatid and spermatozoa unit being particularly affected. The number of immotile spermatozoa nearly doubled. Western blot analysis revealed that claudin-11 expression decreases after nicotine injections in rats. The decrease in N-cadherin is less pronounced. Connexin levels vary randomly. According to immunohistochemical analysis, contacts between claudin-11 regions and the basement membrane are detected in the testes of rats that received nicotine injections, as there are no developing spermatocytes there. Immunohistochemical localization of connexin 43 indicates disorganization of connexin 43 and loss of its functionality. Conclusions. Chronic nicotine in-

toxication leads to damage to the blood-testis barrier. Decreased concentrations of the most important blood-testis barrier components, N-cadherin and claudin, indicate low levels of their expression in the adluminal regions of the seminiferous tubules, widening of gap junctions between Sertoli cells, and, as a result, penetration of immune system components into the barrier space, which may cause autoimmune infertility.

Key words: nicotine, blood-testis barrier, claudin-11, connexin 43, N-cadherin

Плотное соединение клеток Сертоли (ТЈ) является ведущим звеном гематотестикулярного барьера, где оно изолирует развивающиеся гаплоидные клетки, проходящие этапы сперматогенеза в семенных канальцах. Большинство исследователей в настоящее время сосредоточено на синхронизации сперматогенеза, но лишь немногие из них обращаются к этой проблеме с точки зрения клеток Сертоли [1; 2]. Важно, что клетки Сертоли в сперматогенном эпителии – единственные соматические клетки в семенном эпителии [3]. Клетки Сертоли (SCs) с помощью межклеточных взаимодействий для формирующихся половых клеток обеспечивают снабжение энергией, создают, благодаря многочисленным отросткам и бухтам, надежную опору в процессе их формирования. Клетки Сертоли выполняют ряд важных синтетических функций, секретируя антимюллеровый гормон, ингибин, активины, тестостеронсвязывающий глобулин, а также ряд цитокинов и других метаболитов [4; 5]. Клетки Сертоли также защищают от многочисленных токсикантов и иммунных атак организма хозяина [6; 7]. Одним из функционально важных компонентов ТЈ служит представитель многочисленного семейства клаудинов: клаудин-11. Во многих случаях мужского бесплодия причиной является снижение концентрации и/или нарушение структуры клаудина-11. Очень часто неблагоприятные внешние воздействия нарушают формирование мужских половых клеток. Причем, например, при химиотерапии опухолей страдает, в первую очередь, деление сперматогоний, а при хроническом стрессе, избыточном тепловом воздействии тормозится переход сперматид в сперматозоиды [7]. Одна из наиболее распространенных вредных привычек – табакокурение, способствует снижению плодовитости мужчин. Эта вредная привычка приводит к уменьшению объема семенной жидкости, количества сперматозоидов и подвижности сперматозоидов [8]. Проведенный в 2019 году сравнительный анализ более 5000 исследований мужчин курильщиков и некурящих мужчин с нарушениями репродуктивной функции показало достоверное снижение числа сперматозоидов по сравнению с группой бесплодных некурящих мужчин; в то время как подвижность сперматозоидов и рН семенной жидкости не имели существенных отличий [9]. Международный

коллектив исследователей из США, Канады и Индии показал, что курение сигарет вызывает снижение числа сперматозоидов и их подвижности в обратно пропорциональной зависимости от числа выкуриваемых сигарет [10]. Кубинцова и др. продемонстрировали, что различные фракции табачного дыма нарушают взаимодействие клеток, определяющих структурный каркас сперматогенного эпителия, а непосредственно никотин служит фактором деградации белка коннексина 43 и клеток Лейдига [11]. Никотин также оказывает негативное влияние на параметры спермы [8].

Гематотестикулярный барьер имеет три основных компонента.

1. Базальная мембрана, отделяющая клетки сперматогенеза от механического воздействия и формирующая границы семенных канальцев.

2. На базальной мембране располагаются клетки Сертоли и трансмембранные транспортные белки, формирующие базальный и адлюминальный отсеки гематотестикулярного барьера (ГТБ).

3. Секреция иммуномодифицирующих молекул клетками Сертоли и перитубулярными клетками для подавления иммунной системы от атаки на гаплоидные половые клетки.

Молекулярные компоненты этой системы представлены плотными соединениями, эктоплазматической специализацией и белками щелевых соединений. Вместе эти механизмы и молекулы создают четкий очерченный безопасный компартмент, в котором осуществляется сперматогенез [12].

Цель нашего исследования – оценка влияния никотина на состояние гематотестикулярного барьера у самцов крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании задействованы белые крысы-самцы, возрастом 5-6 месяцев, получавшие общепринятую диету. Было сформировано 2 группы: контрольная (К) и опытная (О). В контрольную группу вошёл 51 самец крыс. В опытную вошло 64 самцов крыс. Количество животных в группах определяют на конец эксперимента. Содержание и обращение с животными осуществляли в соответствии с протоколами, одобренными Комитетом по уходу и использованию животных (этиче-

ский кодекс: 96090410). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» (Протокол ЛЭК №12 от 15 мая 2025 г.). В группе К мыши получают физиологический раствор. В группе О мыши получают 1 мг/кг никотина (Sigma-Aldrich GmbH, Штайнхайм, Германия). Всем группам делают инъекции внутривентрально один раз в день в течение 35 дней. Крыс усыпляют на 36-й день углекислым газом в системе для эвтаназии грызунов CO₂-Box Zoonlab.

При вскрытии извлекают единым комплексом вместе с окружающей жировой тканью семенники, придатки яичек, а также берут кровь опытных и контрольных животных. По стандартной методике препарируют придаток яичек и семенники [13]. Очищенные от белковой оболочки яички разделяют. Одно яичко гомогенизируют и замораживают при -80°C для дальнейшего биохимического исследования. Другое яичко фиксируют в жидкости Боуэна с последующей заливкой в парафин стандартным способом. Зрелые сперматозоиды получают из придатка яичка по общепринятой методике [14] с оценкой общего количества сперматозоидов в 1 мл и подсчетом их атипичных форм.

Ткань семенников хранят для биохимического исследования. Выбранная в этом исследовании доза никотина (1 мг/кг) эквивалентна уровню никотина в сыворотке крови человека, выкуривающего 20 сигарет в день [15].

Вестерн-блот анализ.

Семенник гомогенизировали из расчета 1 мл буфера RIPA на 50 мг ткани в течение 30 мин. Гомогенат центрифугируют и надосадочную жидкость хранят до использования при -80°C. Вестерн-блот анализ проводят в камере вертикального электрофореза VE-20 (ООО «Компания Хеликон» Россия), по стандартной методике [16]. Блоты были визуализированы путем инкубации при комнатной температуре с первичными антителами, промывки и далее с конъюгатом антител овцы к иммуноглобулинам кролика с пероксидазой хрена (НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия) в течение 20 минут, после чего добавляли хромоген 3,3'-диаминобензидин (Рearус Россия). Полосы сканировали на компьютере, и их относительную интенсивность определяли денситометрически с использованием компьютерной программы «ПН5108» [17]. В работе применяли следующие препараты антител: антитело к клаудину-11 AF0750 (Cloud-Clone Corp), антитела к коннексин 43 PAA277Ra01 (Cloud-Clone Corp), антитела к N-кадгерин AF4039 (Cloud-Clone Corp).

Иммуногистохимия.

Образцы тканей фиксируют жидкостью Боуэна, заливают парафином, получают поперечные

срезы 5 мкм, которые обрабатывают антителами к маркерам ГТБ в разведении 1:400. После конъюгации с первичными антителами и промывки срезы инкубируют при комнатной температуре с конъюгатом антител овцы к иммуноглобулинам кролика с пероксидазой хрена (НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия) в течение 20 минут, после чего добавляют хромоген 3,3'-диаминобензидин (Рearус, Россия) и проводят контрастное окрашивание гематоксилином. Цифровые изображения были получены с помощью Axioskop (Carl Zeiss, Вецлар, Германия) с использованием программного обеспечения AxioVision (Carl Zeiss).

Все данные были проанализированы с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистическую разницу принимали при <0,05. Данные были представлены как среднее значение ± стандартная ошибка (SEM).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Превращение стволовых клеток в сперматозоиды состоит в общем виде из четырех этапов, на каждом из которых возможно неблагоприятное воздействие экзо- и эндогенных факторов, к которым относится и никотин.

Анализ состояния сперматогенеза самцов контрольной группы (n=20) показал, что среднее количество сперматогенных клеток составляет 63,23±3,90 млн/мл. Соотношение сперматогенных клеток выглядело следующим образом: сперматогонии – 22,4±1,6 %, сперматоциты – 20,8±1,8 %, сперматиды – 22,1±2,1 %, сперматозоиды – 34,7±2,8 %. Из эпидидимиса самцов крыс опытной группы выделены сперматозоиды в концентрации 48,30±1,81 млн в 1 мл. Детальный анализ изменений сперматогенеза крыс под влиянием никотина представлен в таблице №1, из которой следует, что воздействие никотина вызывает достоверное снижение числа сперматогенных клеток в семенниках крыс самцов, причем обращает на себя внимание различная чувствительность отдельных звеньев сперматогенеза к воздействию никотина. Менее всего пострадало звено формирования сперматоцитов, изменение концентрации которых носит случайный характер (p=0,618870), а в большей степени страдает звено сперматид и сперматозоидов.

Оценку изменения подвижности сперматозоидов проводили по подсчету процента неподвижных сперматозоидов в придатке яичка. Если в контрольной группе среднее число неподвижных сперматозоидов составило 32,2±4,21%, то в опытной группе почти вдвое выше – 61,83±2,04%.

Качество сперматогенеза в большой степени определяют состоянием ГТБ, который защищает гаплоидные клетки сперматогенеза от иммунной атаки собственного организма. ГТБ отделяет по-

Таблица 1. Изменение уровня клеток сперматогенеза после воздействия никотина.
Table 1. Changes in spermatogenesis cell levels after nicotine exposure.

Показатели сперматогенеза	Контрольная группа, число клеток*10 ⁶ /мл	Опытная группа, число клеток*10 ⁶ /мл	P
Общее количество сперматогенных клеток	63,23±3,90	48,30±1,81	p=0,001117
Сперматогонии	18,35±3,50	10,85±1,1	p=0,045909
Сперматоциты	13,71±6,30	10,43±1,81	p=0,618870
Сперматиды	13,94±1,50	10,11±1,10	p=0,045057
Сперматозоиды	22,95±1,21	18,04±1,20	p=0,005707

ловые клетки, находящиеся в адлюминальном пространстве, от кровеносной и лимфатической системы и, наряду с молекулами подавления местного иммунитета, создает условия для успешного сперматогенеза [18]. Методом иммуноблоттинга нами исследованы соединительные белки ГТБ: коннексин 43, клаудин-11 и N-кадгерин (рис. 1).

Интенсивность окраски электрофореграмм определяли денситометрически с помощью программы ЭВМ «ПН5108».

На рис. 2. представлена наиболее показательная денситограмма вестерн-блота клаудина-11, на

которой видно резкое снижение уровня клаудина-11 после воздействия никотина. Количественная оценка денситограмм приведена в таблице 2, из которой следует, что экспрессия клаудина-11 достоверно снижается после инъекций крысам никотина. Менее выражен уровень снижения концентрации другого важного компонента ГТБ – N-кадгерина, но это снижение также статистически достоверно. А вот уровень коннексина изменяется случайным образом и статистически эти изменения не достоверны.

Таблица 2. Анализ интенсивности окраски денситограмм вестерн-блота белков гематотестикулярного барьера.

Table 2. Analysis of Western blot densitograms of blood-testicular barrier proteins.

Белки ГТБ	Контрольная группа	Опытная группа никотин	P
Клаудин-11	100,0±0,5%	62,6±1,7%	p=0,000004
Коннексин 43	100,0±0,8 %	94,0±2,5%	p=0,090000
N-кадгерин	100,0±0,8 %	88,1±1,5%	p=0,000679

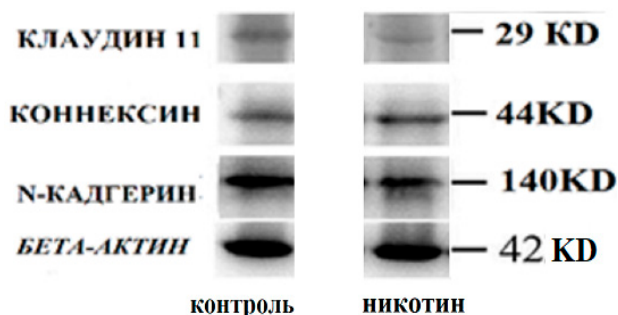


Рис. 1. Влияние никотина на концентрацию протеинов гематотестикулярного барьера. Иммуноблоттинг клаудина-11, коннексина 43 и N-кадгерина, нормализованный по уровням β-актина. контроль – здоровые животные; Никотин – группа животных, получавшая инъекции никотина

Fig. 1. The effect of nicotine on the concentration of hematotesticular barrier proteins. Immunoblotting of claudin-11, connexin 43, and N-cadherin normalized to β-actin levels. Control – healthy animals. Nicotine – group of animals receiving nicotine injections.

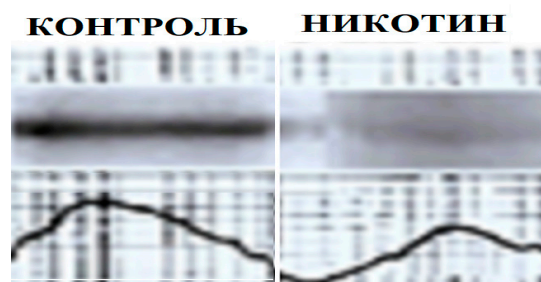


Рис. 2. Денситограмма вестерн-блота клаудина-11. Контроль-здоровые животные; Никотин – группа животных, получавшая инъекции никотина
Fig. 2. Western blot densitogram of claudin-11. Control – healthy animals; Nicotine – group of animals that received nicotine injections

В этом исследовании крысы самцы, подвергшиеся воздействию никотина, показали значительное снижение синтеза клаудина-11, одной из важнейших функций которого является функция

парацеллюлярного уплотнения, и в результате снижения его концентрации в плотных соединениях возможно увеличение катионной проницаемости вплоть до изменения ионного ландшафта в зоне созревания половых клеток [19].

Дальнейшее исследование белков ГТБ было проведено иммуногистохимическими методами. На рис. 3 в яичках от крыс контрольной группы клаудин-11 локализуется в соединениях Сертоли-Сертоли, а также в клетках Сертоли на контактах со сперматогониями. Локализация клаудина-11, расположенного в адлюминальном пространстве в соединениях между

клетками Сертоли прерывается мигрирующими сперматоцитами, пересекающими ГТБ (Рис. 3А). Локализация клаудина-11 между клетками Сертоли и сперматогониями располагается значительно выше базальной мембраны (Рис. 3А). В яичках крыс, получавших инъекции никотина обнаруживаются контакты между участками клаудина-11 и базальной мембраной, так как там нет развивающихся сперматоцитов. Все сперматогонии окружены клетками Сертоли, образующими разрозненные локализации клаудина-11, которые достигают базальной мембраны (Рис 3Б.)

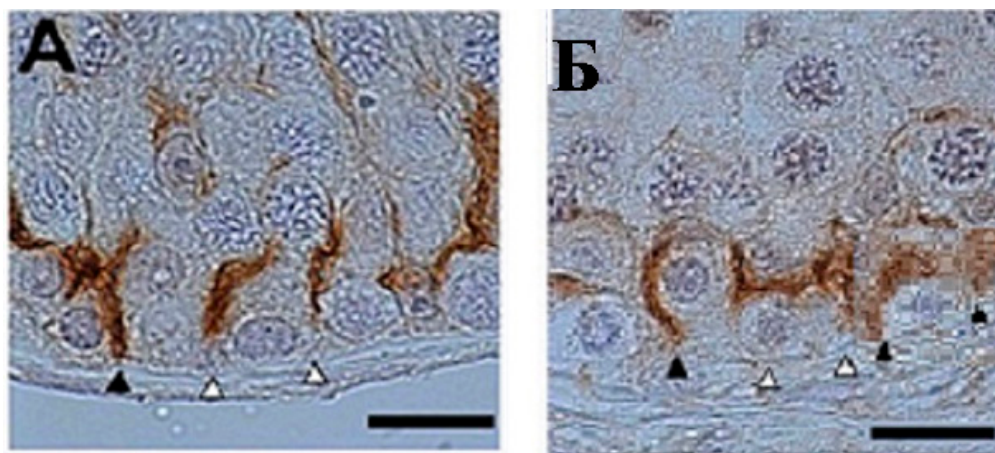


Рис. 3. Воздействие хронической интоксикации никотином нарушает локализацию клаудина-11. (Масштабные линейки = 15 мкм). иммуногистохимическая реакция с антителом клаудин 11 и докрасиванием гематоксилином. Ув.800.

Fig. 3. Chronic nicotine intoxication disrupts claudin-II localization. (Scale bars = 15 μm). Immunohistochemical reaction with claudin II antibody and hematoxylin counterstaining. Magnification 800.

Несмотря на то, что концентрация коннексина 43 в яичках после хронической интоксикации никотином не изменилась, иммуногистохимическая локализация этого компонента ГТБ подверглась значительным изменениям. В яичках от крыс контрольной группы коннексин 43 также как и клаудин-11 идентифицируется между клеток Сертоли, а также в межклеточном пространстве, окружающем сперматогонии. Коннексин 43 образует хорошо организованные вертикальные участки. Локализация коннексина 43 не достигает базальной мембраны. Эта картина обычно возникает после того, как сперматоциты покидают базальный отсек (рис. 4А). В яичках крыс, получавших хроническую интоксикацию никотином, коннексин 43 располагается параллельно к базальной мембране на вершине клеток Сертоли, а также может быть обнаружен в местах, где нет развивающихся сперматоцитов. Также наблюдается диффузное окрашивание в просвете канальцев, свидетельствующее о дезорганизации коннекси-

на 43 и утрате его функциональности (Рис 4Б.). Из-за технической ошибки не удалось получить микрофотографии локализации N-кадгерина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Воздействие хронической интоксикации никотином приводит к значительным нарушениям сперматогенеза, происходит достоверное снижение числа сперматогенных клеток в семенниках крыс самцов, причем обращает на себя внимание различная чувствительность отдельных звеньев сперматогенеза к воздействию никотина. Менее всего пострадало звено формирования сперматоцитов, изменение концентрации которых носит случайный характер ($p=0,618870$), а в большей степени страдает звено сперматид и сперматозоидов. На снижение числа сперматозоидов в зависимости от дозы никотина указывали и другие авторы [8; 9], но в этих работах нет сведений о дифференцированном воздействии никотина на звенья сперматогенеза. Одной из вероятных при-

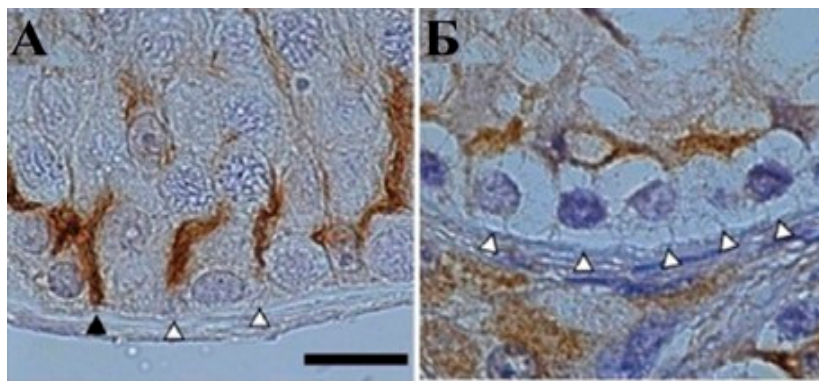


Рис. 4. Воздействие инъекций никотина нарушает локализацию коннексина 43 (масштабная линейка=15 мкм). иммуногистохимическая реакция с антителом коннексин 43 и докрасиванием гематоксилином. Белые стрелки указывают базальную мембрану. Ув.800.

Fig. 4. Nicotine injections disrupt connexin 43 localization. (Scale bar = 15 μ m). Immunohistochemical reaction with connexin 43 antibody and counterstaining with hematoxylin. White arrows indicate the basement membrane. Magnification: 800.

чин снижения сперматогенеза является повреждение ГТБ. Снижение концентрации важнейших компонентов ГТБ – N-кадгерина и клаудина, свидетельствует о низком уровне их экспрессии в адлюминальных отделах семенных канальцев и расширении щелевых контактов между клетками Сертоли. Это наблюдение согласуется с данными о снижении синтеза клаудина-11 [19], одной из важнейших функций которого является функция парацеллюлярного уплотнения. Иммуногистохимическое исследование показало не только снижение уровня белков ГТБ, но и изменение их пространственной локализации в ткани семенников и как следствие, возможное проникновение компонентов иммунной системы в забарьерное пространство, что может стать причиной аутоиммунного бесплодия.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показано дифференцированное воздействие никотина на сперматогенез. В наибольшей степени страдает звено сперматид и сперматозоидов.

2. Никотин вызывает снижение уровня белков ГТБ – клаудин-11 и N-кадгерин.

3. Никотин нарушает внутритканевую топографию белков ГТБ клаудина-11, N-кадгерина и коннексина 43, что может провоцировать аутоиммунное бесплодие

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bu T., Li X., Wang L., Wu X., Gao S., Yun D., Li L., Sun F., Cheng C. Y. Regulation of Sertoli

cell function by planar cell polarity (PCP) protein Fjx1. *Mol Cell Endocrinol.* 2023 Jul 1;571:111936. doi:10.1016/j.mce.2023.111936

2. Tian H., Wang X., Li X., Song W., Mi J., Zou K. Regulation of spermatogonial stem cell differentiation by Sertoli cells-derived exosomes through paracrine and autocrine signaling. *J Cell Physiol.* 2024 Apr;239(4):e31202. doi:10.1002/jcp.31202.

3. Gao Y., Wang Z., Long Y., Yang L., Jiang Y., Ding D., Teng B., Chen M., Yuan J., Gao F. Unveiling the roles of Sertoli cells lineage differentiation in reproductive development and disorders: a review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Apr 18;15:1357594.

4. O'Donnell L., Smith L. B., Rebourcet D. Sertoli cells as key drivers of testis function. *Semin Cell Dev Biol.* 2022 Jan;121:2-9. doi:10.1016/j.semcdb.2021.06.016.

5. Corpuz-Hilsabeck M., Culty M. Impact of endocrine disrupting chemicals and pharmaceuticals on Sertoli cell development and functions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 30;14:1095894. doi: 10.3389/fendo.2023.1095894.

6. Goktepe O., Onder G. O., Cetindag E., Bitgen N., Cengiz Mat O., Alisan Suna P., Tufan E., Yalcin B., Baran M., Oz Gergin O., Yay A. The effect of different doses of nonylphenol on the blood-testicular barrier integrity, hormone level, and DNA damage in the testes of rats. *Food Chem Toxicol.* 2023;177:113816. doi:10.1016/j.fct.2023.113816

7. Shi W., Zhang Z., Li M., Dong H., Li J. Reproductive toxicity of PFOA, PFOS and their substitutes: A review based on epidemiological and toxicological evidence. *Environ Res.* 2024; 250:118485. doi:10.1016/j.envres.2024.118485.

8. Banafshi O., Abdi M., Assadollahi V., Mohammadi E., Ghaderi E., Khadem Erfan M. B., Rezaei M. J., Aghamiri V., Fathi F. Effects of cigarette smoke condensate on reproduction in mice in vivo. *Zygote*. 2023 Jun;31(3):281-287. doi:10.1017/S0967199423000072.
9. Henriques M. C., Santiago J., Patrício A., Herdeiro M. T., Loureiro S., Fardilha M. Smoking Induces a Decline in Semen Quality and the Activation of Stress Response Pathways in Sperm. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Oct 4;12(10):1828. doi:10.3390/antiox12101828.
10. Naeimi N., Mohseni Kouchesfehiani H., Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H. Effect of smoking on methylation and semen parameters. *Environ Mol Mutagen*. 2024 Jan-Feb;65(1-2):76-83. doi:10.1002/em.22583.
11. Kubincová P., Sychrová E., Raška J., et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Endocrine Disruption: Role of Testicular Gap Junctional Intercellular Communication and Connexins. *Toxicol Sci*. 2019;169:70-83.
12. Hau R. K., Wright S. H., Cherrington N. J. Drug Transporters at the Human Blood-Testis Barrier. *Drug Metab Dispos*. 2023;51(5):560-571. doi:10.1124/dmd.122.001186.
13. Коптяева К. Е., Мужикян А. А., Гушин Я. А., Беляева Е. В., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Методика вскрытия и извлечения органов лабораторных животных (крысы). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;2. doi:10.29926/2618723X-2018-02-08.
14. Луцкий Д. Л., Николаев А. А. Исследование межмолекулярных и молекулярно-клеточных взаимодействий в эякулированной сперме. *Цитология*. 2001;43(4):361-362.
15. Nie D., Zhang D., Dai J., Zhang M., Zhao X., Xu W., Chen Z., Wang L., Wang Z., Qiao Z. Nicotine Induced Murine Spermatozoa Apoptosis via Up-Regulation of Deubiquitinated RIP1 by Trim27 Promoter Hypomethylation. *Biol Reprod*. 2016 Feb;94(2):31. doi: 10.1095/biolreprod.115.131656.
16. Sule R., Rivera G., Gomes A. V. Western blotting (immunoblotting): history, theory, uses, protocol and problems. *Biotechniques*. 2023 Sep;75(3):99-114. doi:10.2144/btn-2022-0034.
17. Ефимов Т. В., Луцкий Д. Л., Николаев А. А., Плосконос М. В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2003612170, опубли. 17 сентября 2003.
18. Aleithe S., Blietz A., Mages B., Hobusch C., Härtig W., Michalski D. Transcriptional Response and Morphological Features of the Neurovascular Unit and Associated Extracellular Matrix After Experimental Stroke in Mice. *Mol Neurobiol*. 2019 Nov;56(11):7631-7650. doi:10.1007/s12035-019-1604-4.
19. Gow A., Southwood C. M., Li J. S., Pariali M., Riordan G. P., Brodie S. E., Danias J., Bronstein J. M., Kachar B., Lazzarini R. A. CNS myelin and sertoli cell tight junction strands are absent in Osp/claudin-11 null mice. *Cell*. 1999 Dec 10;99(6):649-59. doi:10.1016/s0092-8674(00)81553-6.

REFERENCES

1. Bu T., Li X., Wang L., Wu X., Gao S., Yun D., Li L., Sun F., Cheng C. Y. Regulation of Sertoli cell function by planar cell polarity (PCP) protein Fjx1. *Mol Cell Endocrinol*. 2023 Jul 1;571:111936. doi:10.1016/j.mce.2023.111936.
2. Tian H., Wang X., Li X., Song W., Mi J., Zou K. Regulation of spermatogonial stem cell differentiation by Sertoli cells-derived exosomes through paracrine and autocrine signaling. *J Cell Physiol*. 2024 Apr;239(4):e31202. doi:10.1002/jcp.31202.
3. Gao Y., Wang Z., Long Y., Yang L., Jiang Y., Ding D., Teng B., Chen M., Yuan J., Gao F. Unveiling the roles of Sertoli cells lineage differentiation in reproductive development and disorders: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 18;15:1357594.
4. O'Donnell L., Smith L. B., Rebourcet D. Sertoli cells as key drivers of testis function. *Semin Cell Dev Biol*. 2022 Jan;121:2-9. doi:10.1016/j.semcdb.2021.06.016.
5. Corpuz-Hilsabeck M., Culty M. Impact of endocrine disrupting chemicals and pharmaceuticals on Sertoli cell development and functions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 30;14:1095894. doi:10.3389/fendo.2023.1095894.
6. Goktepe O., Onder G. O., Cetindag E., Bitgen N., Cengiz Mat O., Alisan Suna P., Tufan E., Yalcin B., Baran M., Oz Gergin O., Yay A. The effect of different doses of nonylphenol on the blood-testicular barrier integrity, hormone level, and DNA damage in the testes of rats. *Food Chem Toxicol*. 2023;177:113816. doi:10.1016/j.fct.2023.113816.
7. Shi W., Zhang Z., Li M., Dong H., Li J. Reproductive toxicity of PFOA, PFOS and their substitutes: A review based on epidemiological and toxicological evidence. *Environ Res*. 2024; 250:118485. doi:10.1016/j.envres.2024.118485.
8. Banafshi O., Abdi M., Assadollahi V., Mohammadi E., Ghaderi E., Khadem Erfan M. B., Rezaei M. J., Aghamiri V., Fathi F. Effects of cigarette smoke condensate on reproduction in mice in vivo. *Zygote*. 2023 Jun;31(3):281-287. doi:10.1017/S0967199423000072.
9. Henriques M. C., Santiago J., Patrício A., Herdeiro M. T., Loureiro S., Fardilha M. Smoking Induces a Decline in Semen Quality and the Activation of Stress Response Pathways in Sperm.

Antioxidants (Basel). 2023 Oct 4;12(10):1828. doi:10.3390/antiox12101828.

10. Naeimi N., Mohseni Kouchesfehiani H., Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H. Effect of smoking on methylation and semen parameters. *Environ Mol Mutagen*. 2024 Jan-Feb;65(1-2):76-83. doi:10.1002/em.22583.

11. Kubincová P., Sychrová E., Raška J., et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Endocrine Disruption: Role of Testicular Gap Junctional Intercellular Communication and Connexins. *Toxicol Sci*. 2019;169:70-83.

12. Hau R. K., Wright S. H., Cherrington N. J. Drug Transporters at the Human Blood-Testis Barrier. *Drug Metab Dispos*. 2023;51(5):560-571. doi:10.1124/dmd.122.001186.

13. Koptyaeva K. E., Muzhikyan A. A., Gushchin Ya. A., Belyaeva E. V., Makarova M. N., Makarov V. G. Methodology of dissection and extraction of organs of laboratory animals (rats). *Laboratory animals for scientific research*. 2018; 2. doi:10.29926/2618723X-2018-02-08. (In Russ.).

14. Lutsky D. L., Nikolaev A. A. Study of intermolecular and molecular-cellular interactions in ejaculated sperm. *Cytology*. 2001;43(4):361-362. (In Russ.).

15. Nie D., Zhang D., Dai J., Zhang M., Zhao X., Xu W., Chen Z., Wang L., Wang Z., Qiao Z. Nicotine Induced Murine Spermatozoa Apoptosis via Up-Regulation of Deubiquitinated RIP1 by Trim27 Promoter Hypomethylation. *Biol Reprod*. 2016 Feb;94(2):31. doi:10.1095/biolreprod.115.131656.

16. Sule R., Rivera G., Gomes A. V. Western blotting (immunoblotting): history, theory, uses, protocol and problems. *Biotechniques*. 2023 Sep;75(3):99-114. doi:10.2144/btn-2022-0034.

17. Efimov T. V., Lutsky D. L., Nikolaev A. A., Ploskonos M. V. Certificate of official registration of computer program No. 2003612170, published September 17, 2003. (In Russ.).

18. Aleithe S., Blietz A., Mages B., Hobusch C., Härtig W., Michalski D. Transcriptional Response and Morphological Features of the Neurovascular Unit and Associated Extracellular Matrix After Experimental Stroke in Mice. *Mol Neurobiol*. 2019 Nov;56(11):7631-7650. doi:10.1007/s12035-019-1604-4.

19. Gow A., Southwood C. M., Li J. S., Pariali M., Riordan G. P., Brodie S. E., Danias J., Bronstein J. M., Kachar B., Lazzarini R. A. CNS myelin and sertoli cell tight junction strands are absent in *Osp/claudin-11* null mice. *Cell*. 1999 Dec 10;99(6):649-59. doi:10.1016/s0092-8674(00)81553-6.

ЛОКАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, ПОТЕНЦИРУЕТ ОСТЕОГИСТОГЕНЕЗ В МОДЕЛИ ДИАСТАЗА КОСТНОЙ ТКАНИ

Самборская Е. А.¹, Котова А. С.¹, Кореева Е. А.¹, Зорин И. А.², Пискунов А. А.¹, Недорубов А. А.², Дурасов М. Ю.³, Зурабов М. Б.¹, Кузьминов Б. И.¹, Максарева Д. Д.¹

¹Инженерно-физический институт биомедицины, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», 115409, Каширское шоссе, д. 31, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия

Для корреспонденции: Самборская Евгения Анатольевна, соискатель кафедры фундаментальной медицины Инженерно-физического института биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; e-mail: 32docs@gmail.com

For correspondence: Evgenia A. Samborskaya, laboratory researcher at the Department of Fundamental Medicine at the Engineering Physics Institute of Biomedicine at the MEPhI, e-mail: 32docs@gmail.com

Information about authors:

Samborskaya E. A., <https://orcid.org/0009-0000-1164-3747>

Kotova A. S., <https://orcid.org/0009-0004-0419-513X>

Koreyeva E. A., <https://orcid.org/0009-0009-4214-9974>

Zorin I. A., <https://orcid.org/0000-0002-1621-7015>

Piskunov A. A., <https://orcid.org/0009-0004-8779-812X>

Nedorubov A. A., <https://orcid.org/0000-0002-5915-7999>

Durasov M. Yu., <https://orcid.org/0009-0008-7880-8591>

Zurabov M. B., <https://orcid.org/0009-0002-6174-4428>

Kuzminov B. I., <https://orcid.org/0000-0002-3691-5531>

Maksarova D. D., <https://orcid.org/0009-0005-9999-2277>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить состоятельность остеогистогенеза при использовании плазмы, обогащенной тромбоцитами, в качестве адъюванта при замещении диастаза костной ткани биосовместимыми скаффолдами. Материал и методы. Эксперимент проведен на крысах линии Wistar (n=40), разделенных на три группы: контроль (коллагеновый матрикс), опытная 1 (коллаген + СВФ), опытная 2 (коллаген + СВФ + PRP). Формировали критический дефект свода черепа с последующей имплантацией скаффолдов. Через 3 месяца выполняли гистологическое исследование и анализ экспрессии генов VEGF и OCN методом ПЦР-РВ. Результаты. В контрольной группе замещение дефекта костной тканью не превышало 25%, тогда как в группах с СВФ и PRP данный показатель составил 33% и 40%, соответственно. Отмечали увеличение экспрессии VEGF до $1,2 \pm 0,05$ и $1,3 \pm 0,05$, а также достоверное повышение транскрипционной активности OCN до $1,4 \pm 0,05$ только при использовании PRP. Воспалительная реакция была минимальной, признаки фиброза и некроза отсутствовали. Полученные данные свидетельствуют о синергизме клеточного компонента и факторов роста PRP, обеспечивающих сопряженную активацию ангиогенеза и остеогистогенеза. СВФ преимущественно формирует регенераторное микроокружение, тогда как PRP стимулирует ангиогенез и поздние стадии минерализации костного матрикса. Заключение. Введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в качестве адъюванта к скаффолдам на основе коллагенового матрикса и клеток стромально-васкулярной фракции, потенцирует локальный остеогистогенез и ангиогенез при замещении критического дефекта костной ткани.

Ключевые слова: репарация костной ткани, ангиогенез, тканевая инженерия, факторы роста, стромально-васкулярная фракция.

LOCAL APPLICATION OF PLATELET-RICH PLASMA POTENTIATES OSTEOHISTOGENESIS IN A BONE DIASTASIS MODEL

Samborskaya E. A.¹, Kotova A. S.¹, Koreyeva E. A.¹, Zorin I. A.², Piskunov A. A.¹, Nedorubov A. A.², Durasov M. Yu.³, Zurabov M. B.¹, Kuzminov B. I.¹, Maksarova D. D.¹

¹Engineering Physics Institute MEPhI, Moscow, Russia

²Sechenovskiy University, Moscow, Russia

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

SUMMARY

The aim – to evaluate osteohistogenesis when platelet-rich plasma is used as an adjuvant in the reconstruction of bone tissue diastasis with biocompatible scaffolds. Material and methods. The experiment was performed on Wistar

rats (n=40) divided into three groups: control (collagen matrix), experimental group 1 (collagen + stromal vascular fraction, SVF), and experimental group 2 (collagen + SVF + PRP). A critical-size calvarial defect was created followed by scaffold implantation. After 3 months, histological examination and gene expression analysis of VEGF and OCN using RT-qPCR were conducted. Results. In the control group, bone defect replacement did not exceed 25%, whereas in the SVF and PRP groups it reached 33% and 40%, respectively. VEGF expression increased to 1.2 ± 0.05 and 1.3 ± 0.05 , while a significant rise in OCN expression up to 1.4 ± 0.05 was observed only with PRP. Inflammatory response was minimal, with no signs of fibrosis or necrosis. The findings indicate a synergistic effect of the cellular component and PRP-derived growth factors, promoting coupled activation of angiogenesis and osteohistogenesis. SVF primarily contributes to the formation of a regenerative microenvironment, whereas PRP enhances angiogenesis and late-stage bone matrix mineralization. Conclusion. The addition of platelet-rich plasma as an adjuvant to collagen-based scaffolds with stromal vascular fraction cells enhances local osteohistogenesis and angiogenesis in critical bone defect repair.

Key words: bone healing, angiogenesis, tissue engineering, growth factors, stromal vascular fraction.

Замещение дефектов костной ткани критического размера остается одной из наиболее сложных задач регенеративной медицины и реконструктивной хирургии [1]. Такое повреждение характеризуется низкой способностью к самостоятельной репарации и требует применения имплантируемых материалов, способных не только заполнить диастаз, но и создать условия для полноценного формирования новой кости [2]. Несмотря на значительное число предложенных ранее методик, универсальное решение до настоящего времени отсутствует: одни материалы обладают низкой биосовместимостью, в то время как другие не обеспечивают достаточной механической стабильности, а некоторые не способны к индукции эндогенных механизмов регенерации [3; 4].

Особый интерес в последние годы представляет разработка биосовместимых многокомпонентных скаффолдов, сочетающих в своем составе устойчивую матрицу, клеточный компонент, способный к направленной дифференцировке, и источник регуляторных биологически-активных веществ [5]. Такой подход позволяет приблизить искусственно созданную конструкцию к естественному внеклеточному микроокружению, необходимому для адекватного остеогенеза. В этой связи коллагеновые матриксы привлекают внимание благодаря своей биосовместимости, способности поддерживать клеточную адгезию и ремоделирование ткани, однако их монокомпонентное использование часто оказывается недостаточным для эффективного замещения крупных костных дефектов [6].

Важным направлением оптимизации подобных конструкций является включение в их состав клеточных и гуморальных адъювантов. Так, по некоторым данным клетки стромально-васкулярной фракции способны формировать регенераторную нишу и поддерживать процессы тканевой репарации [7]. В других исследованиях была доказана роль плазмы, обогащенная тром-

боцитами, как локального источника факторов роста, участвующих в ангиогенезе и созревании костного матрикса [8; 9]. Именно сопряжение ангиогенеза и остеогенеза представляется наиболее физиологичным механизмом костной регенерации, поэтому поиск биосовместимых комбинаций матрикса, клеточного компонента и биологически активных молекул остается высоко актуальным.

Цель исследования – оценить состоятельность остеогенеза при использовании плазмы, обогащенной тромбоцитами, в качестве адъюванта при замещении диастаза костной ткани биосовместимыми скаффолдами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 40 половозрелых крысах линии Вистар (возраст 9-10 недель, масса 220-240 грамм), которые были случайным образом распределены на три группы: в контрольной группе (n=10) в область костного дефекта критического размера имплантировали коллагеновую матрицу (КМ). В первой опытной группе (n=15) использовали тканеинженерную конструкцию, включающую коллагеновый матрикс, насыщенный клетками стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани. Во второй опытной группе (n=15) имплантацию клеточно-коллагенового скаффолда дополняли локальным введением аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP).

Животных выводили из эксперимента через три месяца после хирургического вмешательства путем введения высокой дозы комбинированного анестетика (кетамин и ксилазин). Все этапы работы выполняли с соблюдением международных и национальных требований биоэтики и надлежащей лабораторной практики, включая положения Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, директиву Европейского парламента 2010/63/EU, а также нормативные документы по содержанию лабораторных

животных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 48 от 28.01.25 г.).

Оперативное вмешательство.

Формирование дефекта кости проводили под общей анестезией (внутримышечно Золетил 20 мг/кг и Рометар 5 мг/кг) с предварительной антибиотикопрофилактикой. Животное фиксировали на операционном столе, после удаления шерсти и антисептической обработки кожи в области свода черепа выполняли срединный разрез мягких тканей длиной 1,5 см. С помощью ручной трепанационной дрели формировали дефект костной ткани диаметром 0,7–1,0 см. После удаления костной стружки и гемостаза убеждались в сохранности мозговых оболочек. В образовавшееся трепанационное отверстие имплантировали коллагеновый скаффолд, состав которого соответствовал экспериментальной группе. Рану ушивали послойно, область вмешательства обрабатывали антисептическим раствором.

Приготовление адьювантов.

Клетки СВФ получали из аутологичной подкожной жировой клетчатки в соответствии с методикой, описанной ранее [10]. Полученную клеточную взвесь наносили на коллагеновый матрикс непосредственно перед имплантацией.

Плазму, обогащенную тромбоцитами (PRP), получали методом двухэтапного центрифугирования в соответствии со стандартной методикой, активировали добавлением 10% раствора CaCl_2 с последующей инкубацией при 37 °C, 30–50 мкл PRP наносили на коллагеновый скаффолд, предварительно насыщенный клетками СВФ.

Гистологическое исследование.

Через три месяца после операции фрагменты костной ткани черепа, содержащие зону дефекта, извлекали для морфологического анализа. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после чего проводили декальцинацию, обезвоживание и стандартную гистологическую проводку с последующим заливанием в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной около 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ выполняли на микроскопе Leica DM2000 с регистрацией микрофотографий.

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

Относительную экспрессию мРНК генов VEGF (vascular endothelial growth factor) и OCN (osteocalcin) определяли методом количественной ПЦР в реальном времени (RT-qPCR) согласно описанной ранее методике [11]. Образцы костной ткани из области дефекта свода черепа хранили

при –80 °C, перед выделением РНК измельчали в жидком азоте для последующего анализа. Тотальную РНК выделяли с использованием набора NucleoSpin® RNA (Macherey-Nagel, Германия). Синтез cDNA выполняли с применением High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США). Амплификацию проводили на системе 7300 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием коммерческих TaqMan-зондов. Реакции повторяли дважды с использованием отрицательного контроля. Относительную экспрессию генов рассчитывали методом $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ с нормализацией по референсному гену GAPDH; результаты выражали относительно контрольной группы (значения контрольной группы приняты за 1,0).

Статистический анализ.

Использовали программу SPSS 12 for Windows (IBM Analytics, США). Обработанные количественные данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение. Для оценки различий между группами применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а также непараметрические критерии Крускала–Уоллиса и Манна–Уитни. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистологическое исследование.

По данным морфологического анализа фрагментов черепа животных контрольной группы спустя 3 месяца отмечали низкую степень остеогистогенеза в зоне имплантации коллагеновой матрицы, замещение биоматериала новообразованной костью не превышало 25%. В то же время, в образцах II и III групп выраженность замещения увеличилась до 33% и 40% соответственно, что свидетельствует об интенсификации остеогистогенеза под влиянием адьювантов, особенно на фоне введения PRP. Следует отметить, что воспалительная реакция в опытных группах была минимальной, а признаки фиброза и некроза отсутствовали, подтверждая высокую биосовместимость разработанного скаффолда.

Полученные результаты демонстрируют, что комбинированное применение коллагенового скаффолда с клетками стромально-васкулярной фракции (СВФ) и аутологичной плазмой, обогащенной тромбоцитами (PRP), приводит к потенциации остеогистогенеза по сравнению с использованием однокомпонентного коллагенового матрикса. Морфологические данные отражают последовательное увеличение степени замещения дефекта костной тканью от контрольной группы к группам с клеточным компонентом и далее при добавлении PRP. Это соответствует современным представлениям о необходимости

сочетания в составе скаффолда биосовместимого матрикса, клеточного компонента с потенциалом к дифференцировке, а также биологически активных факторов для эффективной костной регенерации [12].

Молекулярно-генетическая оценка состоятельности остеогистогенеза.

При проведении полимеразной цепной реакции в режиме реального времени уровень экспрессии мРНК VEGF и OCN в контрольной группе принимали за базовый ($1,0 \pm 0,05$). Анализ относительной экспрессии мРНК этих генов продемонстрировал некоторые различия при сравнении между опытными группами. Так, в группе имплантации коллагеновой матрицы с осажденными на ней клетками СВФ отмечали увеличение транскрипционной активности VEGF до $1,2 \pm 0,05$, в то вре-

мя как в группе с адьювантным введением PRP этот показатель составил $1,3 \pm 0,05$ относительно контрольных значений. Следует отметить, что уровень экспрессии маркера раннего остеогистогенеза и минерализации костной ткани, остеокальцина (OCN), статистически значимо превышал контрольные значения только при дополнительном применении PRP (до $1,4 \pm 0,05$).

В совокупности, полученные данные свидетельствуют о сопряженной активации ангиогенеза и остеогистогенеза в зоне имплантации. Высокая степень коэкспрессии данных маркеров частично объясняет обнаруженные ранее гистологические данные о максимальной интенсивности остеогистогенеза и наибольшем замещении дефекта костной тканью в группе KM+СВФ+PRP.

Таблица. Относительная экспрессия мРНК генов VEGF и OCN в образцах контрольной и опытных групп.

Table. Relative mRNA expression of VEGF and OCN genes in samples from control and experimental groups.

группа / group	VEGF	OCN
KM / CM	$1,0 \pm 0,05$	$1,0 \pm 0,05$
KM+СВФ / CM+SVF	$1,2 \pm 0,05^*$	$1,1 \pm 0,05$
KM+СВФ+PRP / CM+SVF+PRP	$1,3 \pm 0,05^\#$	$1,4 \pm 0,05^\#!$

Примечание: KM – коллагеновая матрица, СВФ – стромально-васкулярная фракция, PRP – плазма, обогащенная тромбоцитами. Статистически значимые различия: * – «KM+СВФ» против «KM»; # – «KM+СВФ+PRP» против «KM»; ! – «KM+СВФ+PRP» против «KM+СВФ»; $p < 0,05$

Note: VEGF – vascular endothelial growth factor; OCN – osteocalcin; CM – collagen matrix; SVF – stromal vascular fraction; PRP – platelet-rich plasma. Statistically significant differences: * – “CM+SVF” vs “CM”; # – “CM+SVF+PRP” vs “CM”; ! – “CM+SVF+PRP” vs “CM+SVF”; $p < 0,05$

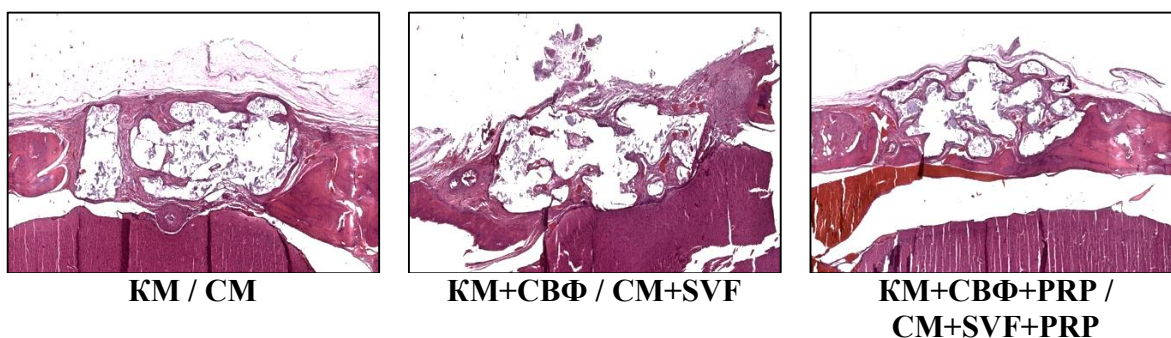


Рис. 1. Фрагменты черепа животных контрольной и опытных групп в области критического дефекта кости. Окраска микропрепаратов – гематоксилином и эозином, увелич. $\times 200$. KM – коллагеновая матрица, СВФ – стромально-васкулярная фракция

Fig. 1. Fragments of the skull from control and experimental groups in the area of a critical-size bone defect. H&E staining, magn. $\times 200$. CM – collagen matrix, SVF – stromal vascular fraction, PRP – platelet-rich plasma

Ключевым механизмом формирования костной ткани, обнаруженного при морфологическом анализе, вероятно, является сопряженная актива-

ция механизмов ангиогенеза и остеогистогенеза. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что формирование сети кровеносных

сосудов необходимо для адекватной регенерации, регулируя трофическую поддержку и направленную клеточную миграцию [13; 14]. Увеличение уровней экспрессии VEGF в опытных группах может быть признаком локальной индукции ангиогенеза, сохраняющегося даже спустя 3 месяца после имплантации [15]. Источниками VEGF могут выступать мезенхимальные стволовые клетки, остеобласты и эндотелиальные клетки [16]. Учитывая роль этого фактора как одного из ключевых регуляторов неоваскуляризации, длительное сохранение высокой транскрипционной активности VEGF в опытных группах, вероятно, происходит как в клетках СВФ, так и в тромбоцитах, в сочетании с другими биологически-активными веществами α -гранул тромбоцитов в составе PRP.

Кроме того, при проведении молекулярно-генетического исследования отмечали изменение экспрессии остеокальцина (OCN) – маркера зрелых остеобластов и минерализации матрикса [17]. Статистически значимое увеличение экспрессии OCN выявили только в группе адьювантного введения PRP, что указывает на активацию поздних стадий остеогенеза спустя три месяца после имплантации. Это подтверждено морфологическими данными о наиболее эффективном замещении дефекта костной ткани в той же группе. Вероятно, подобное стимулирующее влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, на механизмы репарации костной ткани обусловлено наличием в ее составе многочисленных факторов роста (VEGF, TGF- β , IGF-1, PDGF), стимулирующих дифференцировку остеобластов, синтез внеклеточного матрикса, а также трофическую поддержку [8; 18]. Так, можно говорить о регуляторной роли PRP, определяющей сопряжение между механизмами остеогенеза и ангиогенеза.

Следует отметить, что в группе имплантации коллагенового матрикса с клетками СВФ также отмечали увеличение экспрессии VEGF к третьему месяцу, однако это не сопровождалось достоверным повышением транскрипционной активности OCN. По данным некоторых исследований, можно предполагать, что СВФ наиболее эффективны преимущественно на ранних стадиях регенерации, а их эффекты заключаются в индукции ангиогенеза и формировании микроокружения [19]. Адьювантное применение PRP, вероятно, обеспечивает переход к стадии активной минерализации.

Немаловажным является отсутствие выраженной клеточной воспалительной инфильтрации, фиброзных и некротических изменений, что указывает на высокую биосовместимость скаффолдов, используемых во всех экспериментальных группах. Многими авторами доказано, что кол-

лаген обеспечивает адгезию и дифференцировку клеток, а СВФ формирует регенераторную нишу за счет мезенхимальных и эндотелиальных клеток в ее составе [20; 21]. Вероятно, дополнение этой комбинации локальным введением PRP потенцирует перечисленные эффекты.

Таким образом, в настоящем исследовании продемонстрировано, что комбинация СВФ и PRP обеспечивает сопряженную активацию ангиогенеза и остеогенеза, подтвержденную как на молекулярном, так и клеточно-тканевом уровнях. На основании этого, перспективным представляется дальнейшее изучение эффективности предложенной комбинации (коллагеновый матрикс, клетки СВФ, PRP) с оценкой влияния на активность сигнальных путей (VEGF, BMP, Wnt), микроокружение и локальный гомеостаз, долгосрочное ремоделирование и механические свойства регенерата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в качестве адьюванта к скаффолдам на основе коллагенового матрикса и клеток стромально-васкулярной фракции, потенцирует локальный остеогенез и ангиогенез при замещении критического дефекта костной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steppe L., Megafu M., Tschaffon-Müller M. E. A., Ignatius A., Haffner-Luntzer M. Fracture healing research: Recent insights. *Bone Rep.* 2023;19:101686. doi:10.1016/j.bonr.2023.101686.
2. Zhang L. Y., Bi Q., Zhao C., Chen J. Y., Cai M. H., Chen X. Y. Recent Advances in Biomaterials for the Treatment of Bone Defects. *Organogenesis.* 2020;16(4):113-125. doi:10.1080/15476278.2020.1808428.
3. Łuczak J. W., Palusińska M., Matak D., Pietrzak D., Nakielski P., Lewicki S., Grodzik M., Szymański Ł. The Future of Bone Repair: Emerging Technologies and Biomaterials in Bone Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12766. doi:10.3390/ijms252312766.
4. Garimella A., Ghosh S. B., Bandyopadhyay-Ghosh S. Biomaterials for bone tissue engineering: achievements to date and future directions. *Biomed Mater.* 2024;20(1). doi:10.1088/1748-605X/ad967c.
5. Górnicki T., Lambrinow J., Golkar-Narenji A., Data K., Domagała D., Niebora J., Farzaneh M., Mozdziak P., Zabel M., Antosik P., Bukowska D., Ratajczak K., Podhorska-Okołów M., Dzięgiel P., Kempisty B. Biomimetic Scaffolds-A Novel

Approach to Three Dimensional Cell Culture Techniques for Potential Implementation in Tissue Engineering. *Nanomaterials* (Basel). 2024;14(6):531. doi:10.3390/nano14060531.

6. Dewey M. J., Milner D. J., Weisgerber D., Flanagan C. L., Rubessa M., Lotti S., Polkoff K. M., Crotts S., Hollister S. J., Wheeler M. B., Harley B. A. C. Repair of critical-size porcine craniofacial bone defects using a collagen-polycaprolactone composite biomaterial. *Biofabrication*. 2021;14(1):10.1088/1758-5090/ac30d5. doi:10.1088/1758-5090/ac30d5.

7. Liu J., Li Y., Zhang Y., Zhao Z., Liu B. Engineered stromal vascular fraction for tissue regeneration. *Front Pharmacol*. 2025;16:1510508. doi:10.3389/fphar.2025.1510508.

8. Demyashkin G., Shchekin V., Epifanova M., Borovaya T., Vadyukhin M., Gotovtsev K., Shegay P., Kaprin A. Non-Obstructive Azoospermia: Influence of PRP on Proliferation, Apoptosis, and Growth Factors of Male Germ Cells. *Medicina* (Kaunas). 2025;61(8):1450. doi:10.3390/medicina61081450.

9. Bacevich B. M., Smith R. D. J., Reihl A. M., Mazzocca A. D., Hutchinson I. D. Advances with Platelet-Rich Plasma for Bone Healing. *Biologics*. 2024;18:29-59. doi:10.2147/BTT.S290341.

10. Demyashkin G., Vadyukhin M., Samborskaya E., Kravets A., Ignatko I., Rostovskaya V. Regenerative potential of platelet-rich plasma as an adjuvant to scaffolds in the repair of critical bone tissue defects. *Zdrav Vestn*. 2025;9:1-8. doi:10.6016/ZdravVestn.3636.

11. Čandrlić M., Jerbić Radetić A. T., Omrčen H., Franović B., Batičić L., Gulić T., Čaljkusić-Mance T., Zoričić Cvek S., Malešić L., Perić Kačarević Ž., Cvijanović Peloza O. Regeneration of Critical Calvarial Bone Defects Using Bovine Xenograft, Magnesium-Enriched Bovine Xenograft and Autologous Dentin in Rats: Micro-CT, Gene Expression and Immunohistochemical Analysis. *J Funct Biomater*. 2024;15(9):270. doi:10.3390/jfb15090270.

12. Tupe A., Patole V., Ingavle G., Kavitar G., Mishra Tiwari R., Kapare H., Baheti R., Jadhav P. Recent Advances in Biomaterial-Based Scaffolds for Guided Bone Tissue Engineering: Challenges and Future Directions. *Polym Adv Technol*. 2024;35:e6619. doi:10.1002/pat.6619.

13. Jang H-J., Yoon J-K. The Role of Vasculature and Angiogenic Strategies in Bone Regeneration. *Biomimetics*. 2024;9(2):75. doi:10.3390/biomimetics9020075.

14. Bixel M. G., Sivaraj K. K., Timmen M., Mohanakrishnan V., Aravamudhan A., Adams S., Koh B. I., Jeong H. W., Kruse K., Stange R., Adams R. H. Angiogenesis is uncoupled from osteogenesis

during calvarial bone regeneration. *Nat Commun*. 2024;15(1):4575. doi:10.1038/s41467-024-48579-5.

15. Grosso A., Lunger A., Burger M. G., Briquez P. S., Mai F., Hubbell J. A., Schaefer D. J., Banfi A., Di Maggio N. VEGF dose controls the coupling of angiogenesis and osteogenesis in engineered bone. *NPJ Regen Med*. 2023;8(1):15. doi:10.1038/s41536-023-00288-1.

16. Allbritton-King J. D., Maity J., Patel A., Colbert R. A., Navid F., Bhattacharyya T. VEGF Secretion Drives Bone Formation in Classical MAP2K1+ Melorheostosis. *J Bone Miner Res*. 2023;38(12):1834-1845. doi:10.1002/jbmr.4915.

17. Tommassini S., Dowd T. L. Update and Reassessment of Data on the Role of Osteocalcin in Bone Properties and Glucose Homeostasis in OC-/- Mice. *Int J Mol Sci*. 2025;27(1):170. doi:10.3390/ijms27010170.

18. Demyashkin G., Murtazaliev Z., Pugacheva E., Vadyukhin M., Bimurzaeva M., Milovanova A., Dengina T. Proliferation and apoptosis features of ovarian follicles after local irradiation with electrons and platelet-rich plasma administration. *RUDN Journal of Medicine*. 2024; 28(3):311-318. doi:10.22363/2313-0245-2024-28-3-36985.

19. Sananta P., I Gede Made Oka R., Suryanto Dradjat P. R., Suroto H., Mustamsir E., Kalsum U., Andarini S. Adipose-derived stromal vascular fraction prevent bone bridge formation on growth plate injury in rat (in vivo studies) an experimental research. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:211-217. doi:10.1016/j.amsu.2020.09.026.

20. Ossanna R., Quintero Sierra L. A., Ghazanfar Tehrani S., Jha V., Curatola C., Busato A., Conti A., Conti G., Zingaretti N., Parodi P. C., De Francesco F., Riccio M., Sbarbati A. Revolutionizing bone regeneration and wound healing: Mechanical stromal vascular fraction and hyaluronic acid in a mouse calvarial defect model. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1582083. doi:10.3389/fcell.2025.1582083.

21. Chua P., Lim W. K. The strategic uses of collagen in adherent cell cultures. *Cell Biol Int*. 2023;47(2):367-373. doi:10.1002/cbin.11966.

REFERENCES

1. Steppe L., Megafu M., Tschaffon-Müller M. E. A., Ignatius A., Haffner-Luntzer M. Fracture healing research: Recent insights. *Bone Rep*. 2023;19:101686. doi:10.1016/j.bonr.2023.101686.

2. Zhang L. Y., Bi Q., Zhao C., Chen J. Y., Cai M. H., Chen X. Y. Recent Advances in Biomaterials for the Treatment of Bone Defects. *Organogenesis*. 2020;16(4):113-125. doi:10.1080/15476278.2020.1808428.

3. Łuczak J. W., Palusińska M., Matak D., Pietrzak D., Nakielski P., Lewicki S., Grodzik M., Szymański Ł. The Future of Bone Repair:

- Emerging Technologies and Biomaterials in Bone Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12766. doi:10.3390/ijms252312766.
4. Garimella A., Ghosh S. B., Bandyopadhyay-Ghosh S. Biomaterials for bone tissue engineering: achievements to date and future directions. *Biomed Mater.* 2024;20(1). doi:10.1088/1748-605X/ad967c.
5. Górnicki T., Lambrinow J., Golkar-Narenji A., Data K., Domagała D., Niebora J., Farzaneh M., Mozdziak P., Zabel M., Antosik P., Bukowska D., Ratajczak K., Podhorska-Okolów M., Dzięgiel P., Kempisty B. Biomimetic Scaffolds-A Novel Approach to Three Dimensional Cell Culture Techniques for Potential Implementation in Tissue Engineering. *Nanomaterials (Basel).* 2024;14(6):531. doi:10.3390/nano14060531.
6. Dewey M. J., Milner D. J., Weisgerber D., Flanagan C. L., Rubessa M., Lotti S., Polkoff K. M., Crotts S., Hollister S. J., Wheeler M. B., Harley B. A. C. Repair of critical-size porcine craniofacial bone defects using a collagen-polycaprolactone composite biomaterial. *Biofabrication.* 2021;14(1):10.1088/1758-5090/ac30d5. doi:10.1088/1758-5090/ac30d5.
7. Liu J., Li Y., Zhang Y., Zhao Z., Liu B. Engineered stromal vascular fraction for tissue regeneration. *Front Pharmacol.* 2025;16:1510508. doi:10.3389/fphar.2025.1510508.
8. Demyashkin G., Shchekin V., Epifanova M., Borovaya T., Vadyukhin M., Gotovtsev K., Shegay P., Kaprin A. Non-Obstructive Azoospermia: Influence of PRP on Proliferation, Apoptosis, and Growth Factors of Male Germ Cells. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(8):1450. doi:10.3390/medicina61081450.
9. Bacevich B. M., Smith R. D. J., Reihl A. M., Mazzocca A. D., Hutchinson I. D. Advances with Platelet-Rich Plasma for Bone Healing. *Biologics.* 2024;18:29-59. doi:10.2147/BTT.S290341.
10. Demyashkin G., Vadyukhin M., Samborskaya E., Kravets A., Ignatko I., Rostovskaya V. Regenerative potential of platelet-rich plasma as an adjuvant to scaffolds in the repair of critical bone tissue defects. *Zdrav Vestn.* 2025;9:1-8. doi:10.6016/ZdravVestn.3636.
11. Čandrić M., Jerbić Radetić A. T., Omrčen H., Franović B., Batičić L., Gulić T., Čaljkusić-Mance T., Zoričić Cvek S., Malešić L., Perić Kačarević Ž., Cvijanović Peloza O. Regeneration of Critical Calvarial Bone Defects Using Bovine Xenograft, Magnesium-Enriched Bovine Xenograft and Autologous Dentin in Rats: Micro-CT, Gene Expression and Immunohistochemical Analysis. *J Funct Biomater.* 2024;15(9):270. doi:10.3390/jfb15090270.
12. Tupe A., Patole V., Ingavle G., Kavitar G., Mishra Tiwari R., Kapare H., Baheti R., Jadhav P. Recent Advances in Biomaterial-Based Scaffolds for Guided Bone Tissue Engineering: Challenges and Future Directions. *Polym Adv Technol.* 2024;35:e6619. doi:10.1002/pat.6619.
13. Jang H-J., Yoon J-K. The Role of Vasculature and Angiogenic Strategies in Bone Regeneration. *Biomimetics.* 2024;9(2):75. doi:10.3390/biomimetics9020075.
14. Bixel M. G., Sivaraj K. K., Timmen M., Mohanakrishnan V., Aravamudhan A., Adams S., Koh B. I., Jeong H. W., Kruse K., Stange R., Adams R. H. Angiogenesis is uncoupled from osteogenesis during calvarial bone regeneration. *Nat Commun.* 2024;15(1):4575. doi:10.1038/s41467-024-48579-5.
15. Grosso A., Lunger A., Burger M. G., Briquez P. S., Mai F., Hubbell J. A., Schaefer D. J., Banfi A., Di Maggio N. VEGF dose controls the coupling of angiogenesis and osteogenesis in engineered bone. *NPJ Regen Med.* 2023;8(1):15. doi:10.1038/s41536-023-00288-1.
16. Allbritton-King J. D., Maity J., Patel A., Colbert R. A., Navid F., Bhattacharyya T. VEGF Secretion Drives Bone Formation in Classical MAP2K1+ Melorheostosis. *J Bone Miner Res.* 2023;38(12):1834-1845. doi:10.1002/jbmr.4915.
17. Tommassini S., Dowd T. L. Update and Reassessment of Data on the Role of Osteocalcin in Bone Properties and Glucose Homeostasis in OC-/- Mice. *Int J Mol Sci.* 2025;27(1):170. doi:10.3390/ijms27010170.
18. Demyashkin G., Murtazaliev Z., Pugacheva E., Vadyukhin M., Bimurzaeva M., Milovanova A., Dengina T. Proliferation and apoptosis features of ovarian follicles after local irradiation with electrons and platelet-rich plasma administration. *RUDN Journal of Medicine.* 2024; 28(3):311-318. doi:10.22363/2313-0245-2024-28-3-36985.
19. Sananta P., I Gede Made Oka R., Suryanto Dradjat P. R., Suroto H., Mustamsir E., Kalsum U., Andarini S. Adipose-derived stromal vascular fraction prevent bone bridge formation on growth plate injury in rat (in vivo studies) an experimental research. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;60:211-217. doi:10.1016/j.amsu.2020.09.026.
20. Ossanna R., Quintero Sierra L. A., Ghazanfar Tehrani S., Jha V., Curatola C., Busato A., Conti A., Conti G., Zingaretti N., Parodi P. C., De Francesco F., Riccio M., Sbarbati A. Revolutionizing bone regeneration and wound healing: Mechanical stromal vascular fraction and hyaluronic acid in a mouse calvarial defect model. *Front Cell Dev Biol.* 2025;13:1582083. doi:10.3389/fcell.2025.1582083.
21. Chua P., Lim W. K. The strategic uses of collagen in adherent cell cultures. *Cell Biol Int.* 2023;47(2):367-373. doi:10.1002/cbin.11966.

УДК: 616-006.66: 615.277.3

10.5281/zenodo.20409901

ЭФФЕКТ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ РАЗНЫХ ГРУПП НА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМ

Сеферов Б. Д., Хакимова Л. Д., Юрченко К. А., Зяблицкая Е. Ю.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: evgu79@mail.ru

For correspondence: Evgeniia Yu. Ziablitskaya, MD, Leading Researcher at the Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: evgu79@mail.ru

Information about authors:

Seferov B. D., <https://orcid.org/0000-0003-0191-7665>

Khakimova L. D., <https://orcid.org/0009-0002-7528-7598>

Yurchenko K. A., <https://orcid.org/0000-0002-0284-7059>

Zyablitskaya E. Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы стало изучение эффекта действия противоопухолевых препаратов различных терапевтических групп на культуры клеток аденокарцином молочной железы и толстой кишки в эксперименте *in vitro*. Материал и методы. Фрагмент опухолевой ткани, полученной во время оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы или колоректального рака, с согласия пациента переносили в стерильный раствор питательной культуральной среды, транспортировали в лабораторию, отмывали, осуществляли деагрегацию клеток, высаживали во флаконы и формировали первичную культуру. Оценивали эффекты противоопухолевого действия методом изучения пролиферации после обработки клеток: 1) карциномы молочной железы препаратами доксорубин, циклофосфамид, бевацизумаб, паклитаксен, доцетаксел; 2) колоректального рака препаратами бевацизумаб, цетуксимаб. Для каждой локализации использовали различные схемы для сравнительной оценки и проверяли гипотезу возможной эффективности бевацизумаба в первичной не органоидной культуре в отсутствие сосудов. Для автоматизации оценки антипролиферативного действия применили клеточный анализатор xCelligence S16, Agilent, (США). Для всех количественных параметров определяли среднее арифметическое, стандартное отклонение и ошибку средней величины. Для расчета сравнения полученных средних величин использовали t-критерий Стьюдента (различия значимы, если $p \leq 0,05$). Результаты. Установлено, что комбинация паклитаксела и бевацизумаба является наиболее эффективной для подавления пролиферации клеток люминального В HER2-отрицательного рака молочной железы с быстрым эффектом. Показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии может значимо усилить антипролиферативный эффект. Это указывает на малоизученный ранее механизм действия и подтверждает целесообразность его использования в комбинированных режимах терапии. На модели колоректального рака продемонстрирована очень высокая чувствительность клеток первичной культуры к бевацизумабу и полная резистентность к цетуксимабу, что соответствует мутантному статусу гена RAS в исследуемом образце. Заключение. Полученные данные подтверждают гипотезу множественных механизмов действия ингибиторов биологической активности фактора роста эндотелия сосудов. Исследование методологически актуализирует возможность и ценность предварительного культурального тестирования образца опухоли пациента на чувствительность к таргетным препаратам для персонализации терапии.

Ключевые слова: культура клеток, злокачественная опухоль, терапия, эксперимент, рак молочной железы, рак толстой кишки.

EFFECT OF ANTITUMOR DRUGS OF DIFFERENT GROUPS ON ADENOCARCINOMA CELL CULTURES

Seferov B. D., Khakimova L. D., Yurchenko K. A., Zyablitskaya E. Yu.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of this work was to study the effect of antitumor drugs of different therapeutic groups on breast and colon adenocarcinoma cell cultures in an *in vitro* experiment. Material and methods. A fragment of tumor tissue obtained during surgery for breast or colorectal cancer was, with the patient's consent, transferred into a sterile solution of nutrient culture medium, transported to the laboratory, washed, cell disaggregation was performed, planted in vials, and a primary culture was formed. The antitumor effects were assessed by studying cell proliferation after cell treatment with: 1) breast carcinoma cells with doxorubicin, cyclophosphamide, bevacizumab, paclitaxen, and docetaxel; 2) colorectal

cancer cells with bevacizumab and cetuximab. An xCelligence S16 cell analyzer, Agilent, (USA) was used. The arithmetic mean, standard deviation, and error of the mean were determined for all quantitative parameters. Student's t-test was used to compare means. Differences were considered significant if $p \leq 0.05$. Results. The combination of paclitaxel and bevacizumab has been found to be the most effective in suppressing the proliferation of luminal B HER2-negative breast cancer cells, with rapid onset of action. The addition of bevacizumab to chemotherapy has been shown to significantly enhance the antiproliferative effect. This indicates a previously poorly understood mechanism of action and supports its use in combination therapy regimens. A colorectal cancer model demonstrated very high sensitivity of primary culture cells to bevacizumab and complete resistance to cetuximab, consistent with the mutant RAS gene in the sample. Conclusion. The obtained data support the hypothesis of multiple mechanisms of action of vascular endothelial growth factor inhibitors. The study methodologically validates the feasibility and value of preliminary culture testing of a patient's tumor sample for sensitivity to targeted drugs for personalized therapy.

Key words: cell culture, malignant tumor, therapy, experiment, breast cancer, colon cancer.

Рак молочной железы (РМЖ) и колоректальный рак (КРР) являются одними из самых часто встречающихся локализаций злокачественных новообразований [1; 2]. При этом заболеваемость и смертность прогрессивно нарастают на протяжении последних 10 лет по данным статистики онкологических заболеваний России и в общемировых данных [1-3]. При оценке показателей, описывающих состояние онкологической помощи, для РМЖ и КРР характерно снижение летальности до года, за счет эффективных скрининговых стратегий – значимый рост активной выявляемости. Тем не менее, своевременность обнаружения и морфологической верификации опухолевого узла в настоящее время еще не достаточны, в связи с чем, врач часто сталкивается с поздним выявлением у более чем 50% пациентов. И начало терапии на стадии III и IV (на этапе местно-распространенной опухоли и метастатического рака) часто требует комбинированных подходов. С учетом данных о роли микроокружения, в частности ангиогенеза как ключевого фактора снабжения опухоли и формирования ниши для ее метастазирования и экспансивного роста, в настоящее время в клиническую практику внедрены препараты моноклиальных анти-VEGF антител нескольких поколений (VEGF; англ. vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) [4; 5]. В связи с чем, мы проработали на культурах клеток КРР и РМЖ несколько комбинированных подходов, включающих ингибиторы VEGF.

Цель данной работы – изучить эффект действия противоопухолевых препаратов разных групп на культуры клеток аденокарцином молочной железы и толстой кишки в эксперименте *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведение работы одобрено Биоэтической комиссией при ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (протокол №7 от 23.06.2023 г.). Исследование выполнено в соответствии с Протоколом

Хельсинской декларации по правам человека (1964 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

Исследования проведены с использованием оборудования Центральной научно-исследовательской лаборатории Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» в 2026 году.

Использовали фрагменты ткани опухоли, взятой у пациентов, не подвергавшихся неоадьювантной химиотерапии (НХТ) для лучшей сохранности клеток, а также от пациентов после НХТ – для проверки возможности применения методики. Оказалось, что НХТ не исключает возможность исследования. Опухолевую ткань переносили в стерильный раствор DPBS (фосфатный забуференный солевой раствор Дульбекко), в чашку Петри и транспортировали в лабораторию. Препаровкой тщательно удаляли некротизированные, жировые и соединительнотканые фрагменты образца. Биоптаты размером 1 мм³ промывали раствором DPBS. С помощью стерильного пинцета переносили кусочки ткани в стерильную пробирку и центрифугировали. Далее ресуспендировали кусочки ткани в DPBS 10 раз.

Для опухолей из различных локализаций оптимальный метод дезагрегации подбирали опытным путем. Механическая дезагрегация использована для КРР. Кусочки ткани размером 1 мм³ промывали стерильным раствором DPBS. С помощью протирания через сито для клеток получали дисперсную культуру, переносили ее в культуральный флакон с 25 см² поверхности и добавляли 5 мл ростовой среды, состоящей из DMEM, глюкозы, 1% раствора антибиотиков (пенициллин, стрептомицин), 1% пировиноградной кислоты и 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Флаконы помещали в инкубатор при 37°С и 5 % CO₂ на 48 часов. После инкубации и закрепления клеток на поверхности культурального флакона, проводили замену ростовой среды.

Ферментативная дезагрегация более подходит для РМЖ. Для культивирования клеток использовали биоптат опухоли люминальный В, HER2 отрицательный (англ. human epidermal growth factor receptor 2; рецептор эпидермального фактора роста, тип 2). Образец такого иммунофенотипа дал хороший рост (при этом мы продолжаем исследования с образцами других молекулярно-генетических подтипов). Для начала культивирования карциномы образец опухолевой ткани помещали в транспортную среду, состоящую из питательной среды DMEM и антибиотика гентамицина. Далее промывали ткань DPBS, измельчали с помощью скальпеля. Проводили двукратную промывку биоптатов DPBS, обрабатывали ткань 0,1 % раствором коллагеназы III при температуре 37 °C в течение 40 минут. После инкубации образец центрифугировали для разделения на фракции. Первичное центрифугирование выполняли при 40g (1 мин) для отделения целевой органоидной фракции, которую помещали в культуральные флаконы для получения монослоя карциномы молочной железы. Среда, используемая при культивировании: 88 % ДМЕМ с 4,5 грамм глюкозы, 10 % эмбриональная телячья сыворотка, 1 % раствор антибиотика-антимикотика, 1 % раствор натрия пирувата.

Таким образом, для работы использовали первичные культуры клеток КРР и РМЖ, полученные путем механической и ферментативной дезагрегации биоптатов опухолей.

Препараты, используемые для оценки клеточной пролиферации, рассчитывали на 6 000. клеток. Для клеток карциномы молочной железы применяли следующую схему.

1. Доксорубин 60 мг – 10 мкл, Циклофосфамид 600 мг – 2 мкл, Бевацизумаб 10 мг – 2 мкл.

2. Паклитаксен 90 мг – 5 мкл, Бевацизумаб 10 мг – 2 мкл.
3. Доцетаксел 75 мг – 7 мкл, Бевацизумаб 10 мг – 2 мкл.

Для клеток КРР применяли такую схему.

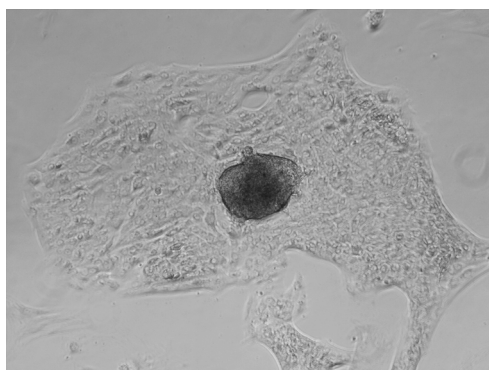
1. Бевацезумаб 100 мг – 20 мкл.
2. Цетуксимаб 5 мг – 20 мкл.

Для оценки жизнеспособности первичных культур клеток КРР, клетки открепляли от флакона и в количестве 6 000 клеток на лунку, капали в лунки шестнадцатилуночного планшета, доливали ростовую среду для клеток и добавляли препараты. Планшет подключали к прибору Xcelligence Real time cell analysis и с помощью компьютерной программы Biosensor RTCA (США) отслеживали состояние клеток и вели автоматизированный подсчет клеточной пролиферации. Эксперимент для каждой из схем лечения проводили в трех идентичных повторениях.

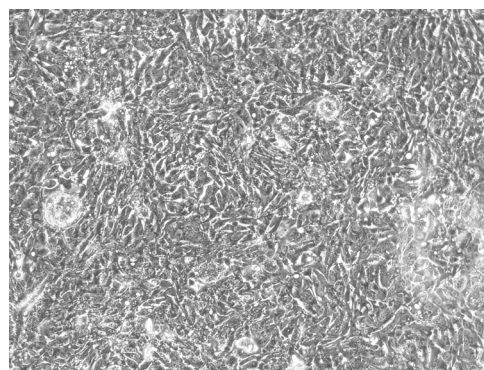
Для всех количественных параметров определяли среднюю арифметическую величину, стандартное отклонение и ошибку средней. Для расчета сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми, если $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами создана экспериментальная модель ксенотрансплантата, полученного от пациента, включающая взятие опухолевых клеток во время операции, формирование первичной культуры из образца, получение монослоя с оценкой морфологии и жизнеспособности клеток в культуре, размножение до количества, требуемого для эксперимента *in vitro* и, возможно, *in vivo* (в дальнейшем при работе с грызунами-реципиентами).



А



Б

Рис. 1. Микрофотография первичной клеточной культуры карциномы молочной железы. А – выход клеток из биоптата на 3 сутки после начала культивирования, x10. Б – монослой клеток, с конфлюентностью 90 %, на 14 сутки после начала культивирования, x40.

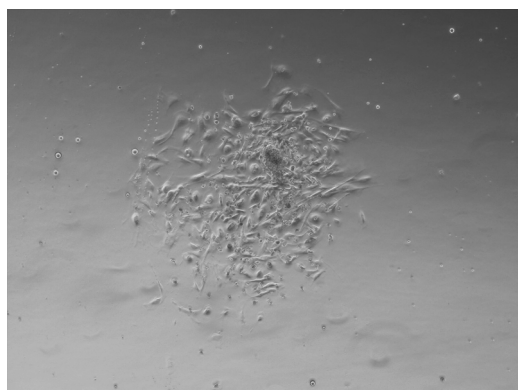
Fig. 1. Micrograph of a primary breast carcinoma cell culture. А – cell yield from a biopsy specimen on day 3 after the start of cultivation, x10. Б – cell monolayer, 90 % confluent, on day 14 after the start of cultivation, x40.

Как видно из представленных данных (рис. 1), клетки РМЖ характеризуются полиморфизмом, умеренно выраженным ядерным атипизмом, могут формировать солидные структуры, тубулярные или трабекулярные комплексы. Клетки характеризуются высокой пролиферативной активностью.

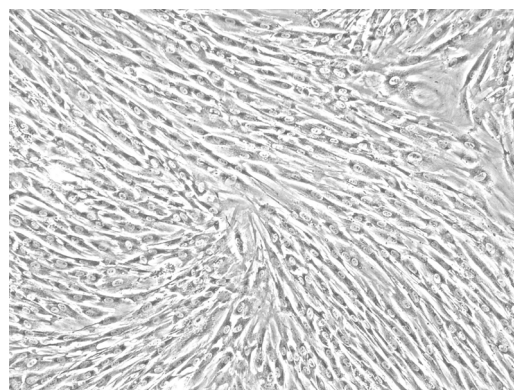
Клетки КРР (рис.2) имеют веретенообразную форму, ядра увеличены в размере, гиперхромны,

с грубым хроматином. Форма ядер варьирует, часто встречаются удлинённые ядра. Ядерно-цитоплазматическое соотношение сдвигается в сторону ядра. Характерно наличие большого количества митозов, в том числе патологических (атипичных) фигур деления, что отражает высокую пролиферативную активность.

Оценка влияния препаратов на первичную культуру РЖМ показала ряд интересных ре-



А



Б

Рис.2. Микрофотография первичной клеточной культуры колоректальной карциномы. А – выход клеток из биоптата на 4 сутки после начала культивирования, x10. Б – монослой клеток, с конфлюентностью 90 %, на 10 сутки после начала культивирования, x4.

Fig.2. Micrograph of a primary colorectal carcinoma cell culture. А – cell yield from a biopsy specimen on day 4 after the start of cultivation, x10. В – cell monolayer, with 90 % confluence, on day 10 after the start of cultivation, x4.

зультатов. При исследовании схемы препаратов доксорубицин-циклофосфамид-бевацизумаб, на графиках (рис. 3, рис. 4) мы видим достоверное уменьшение пролиферации по сравнению с контролем в сроках через 2 часа эксперимента в 1,5

раза; через 6 часов в 2,4 раза и через 12 часов в 3,5 раза меньше, чем без воздействия препарата.

Комбинация препаратов доксорубицин-циклофосфамид-бевацизумаб оказывает мощное, время-зависимое антипролиферативное действие на

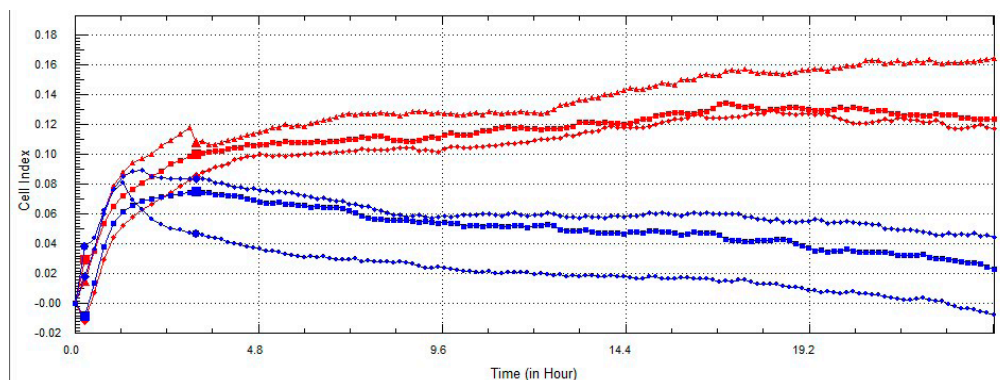


Рис. 3. Исследование антипролиферативного эффекта терапии на клетки карциномы молочной железы. Клеточный индекс (пролиферация) для контрольной группы (красный) и схеме доксорубицин-циклофосфамид-бевацизумаб (синий) в первые 22 часа от начала эксперимента (график построен прибором Xcelligence).

Fig. 3. Study of the antiproliferative effect of therapy on breast carcinoma cells. Cellular index (proliferation) for the control group (red) and the doxorubicin-cyclophosphamide-bevacizumab regimen (blue) in the first 22 hours from the start of the experiment (graph plotted using the Xcelligence instrument).

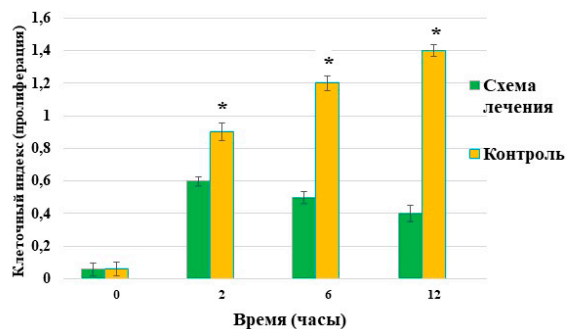


Рис. 4. Динамика пролиферации клеточной линии карциномы молочной железы после применения схемы лечения доксорубицин-циклофосфамид-бевацизумаб, в разных экспериментальных группах; *достоверная разница по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); данные представлены со средними значениями и их отклонениями.

Fig. 4. Dynamics of breast carcinoma cell line proliferation after the doxorubicin-cyclophosphamide-bevacizumab treatment regimen in different experimental groups; *significant difference compared to the control group ($p \leq 0,05$); values are shown with mean values and their deviations.

клетки изученного образца РМЖ. Эффект усиливается с течением времени, является кумулятивным и пролонгированным. Он может быть связан с начальным воздействием доксорубицина (который быстро интеркалирует в ДНК и ингибирует топоизомеразу II) и, возможно, с немедленным воздействием бевацизумаба на сигнальные пути, регулирующие пролиферацию. Циклофосфамид, как правило, требует ферментативной активации, в целостном организме это происходит в гепатоцитах, поэтому его вклад в наш опыт может быть меньше.

Использование схемы паклитаксен-бевацизумаб на клетки РМЖ также показало значительный антипролиферативный эффект. Так, через 6 часов эксперимента мы наблюдаем достоверное уменьшение пролиферации клеток в 2,5 раза ($p \leq 0,05$), а через 12 часов – в 4 раза ($p \leq 0,05$). Индекс пролиферации у клеток с лечением составляет 0,3 условные единицы, а у контрольных клеток индекс равен 1,2 условные единицы ($p \leq 0,05$) (рис. 5).

Паклитаксел и бевацизумаб представляют собой таргетно-химиотерапевтическую комбинацию, которую используют для лечения метастатического РМЖ, включая люминальный В HER2-отрицательный подтип. В отличие от монотерапии паклитакселем, добавление бевацизумаба увеличивает концентрацию паклитаксела в опухолевых клетках и приводит к более благоприятному прогнозу лечения [4].

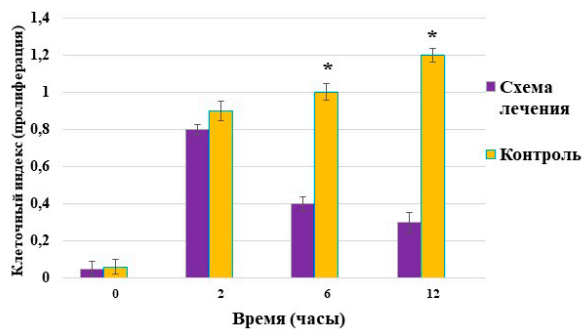


Рис. 5. Динамика пролиферации клеточной линии карциномы молочной железы после применения схемы лечения паклитаксен-бевацизумаб в разных экспериментальных группах; *достоверная разница по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); данные представлены средними значениями и их отклонениями.

Fig. 5. Dynamics proliferation of breast carcinoma cell line after administration of paclitaxen-bevacizumab treatment regimen in different experimental groups; *significant difference compared to the control group ($p \leq 0,05$); data are presented as mean values and their deviations.

При исследовании комбинации доцетаксел-бевацизумаб, клетки РМЖ показали достоверные различия на 12 час от начала эксперимента, где клеточная пролиферация резко снизилась в 2 раза ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой клеток.

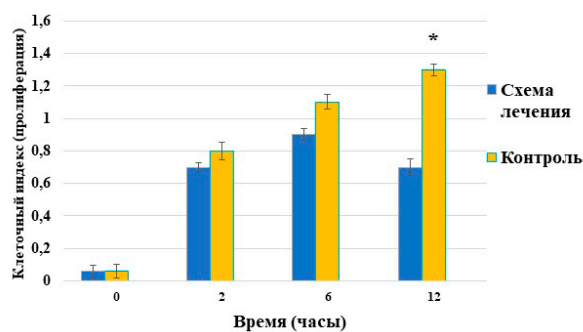


Рис. 6. Динамика пролиферации клеточной линии карциномы молочной железы после применения схемы лечения доцетаксел-бевацизумаб, в разных экспериментальных группах; *достоверная разница по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); данные представлены средними значениями и их отклонениями.

Fig. 6. Dynamics of breast carcinoma cell line proliferation after the docetaxel-bevacizumab treatment regimen in different experimental groups; *significant difference compared to the control group ($p \leq 0,05$); data are presented as mean values and their deviations.

Для РМЖ люминального В подтипа характерен высокий индекс пролиферации, выявляемый на биоптате при рутинном исследовании маркером Ki-67, что делает клетки чувствительными к доцетакселу. Добавление бевацизумаба может дополнительно блокировать факторы выживания.

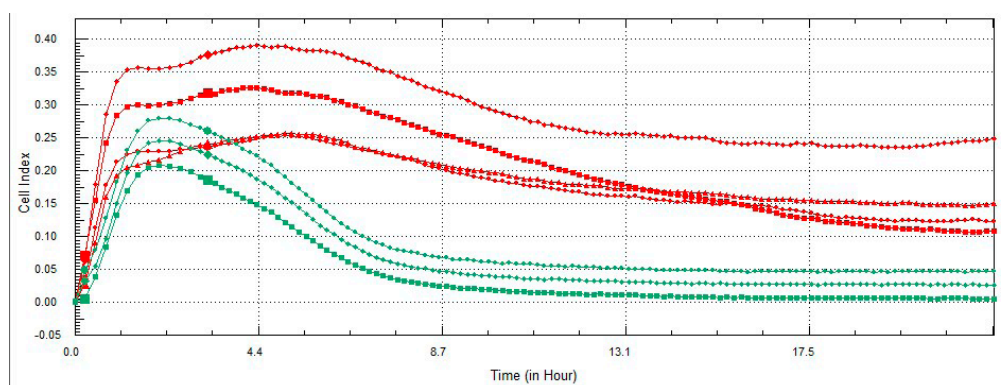
Оценка влияния препаратов на первичную культуру КРР также выявила ряд закономерностей, подтвердивших первичную гипотезу работы.

При оценке влияния препаратов бевацизумаба и цетуксимаба на первичную культуру клеток КРР результаты были другими.

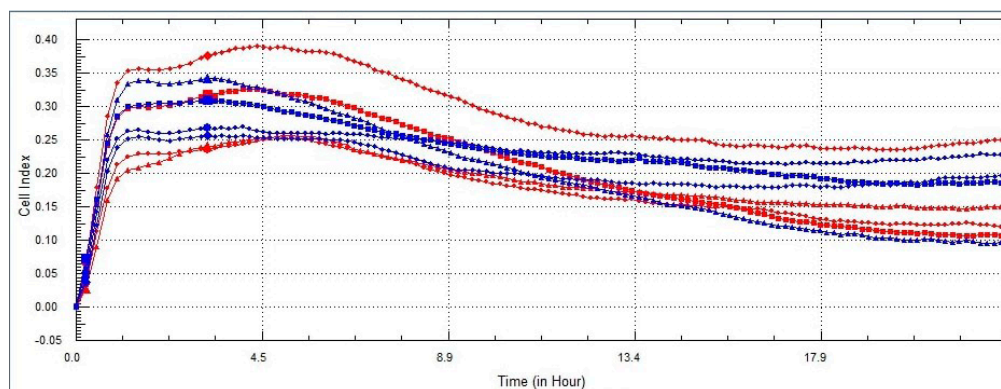
Цетуксимаб не показал достоверных различий по сравнению с контрольной группой клеток, в

отличие от бевацизумаба (рис. 5, рис. 6). Полученный результат эффекта цетуксимаба связан с тем, что данная модель опухоли RAS-мутантная (этот образец дал максимальный прирост клеток и был взят в эксперимент). Для таких опухолей характерно отсутствие ответа на терапию анти-EGFR препаратами.

А вот бевацизумаб, несмотря на то, что сосудистый компонент в первичной культуре не представлен, показал достоверные различия с контрольной группой клеток через 6 и 12 часов от начала эксперимента, при этом клеточная пролиферация уменьшилась в 6 и 10 раз, соответственно (рис. 7, рис. 8).



А



Б

Рис. 7. Исследование антипролиферативной активности клеток колоректального рака. Клеточный индекс (пролиферация) для контрольной группы (красный) и в опыте с препаратом А – бевацизумабом; Б – цетуксимабом через 20 часов от начала эксперимента (график построенный прибором Xcelligence).

Fig. 7. Study of the antiproliferative activity of colorectal cancer cells. Cellular index (proliferation) for the control group (red) and in the experiment with drug A – bevacizumab; B – cetuximab 20 hours after the start of the experiment (graph plotted by the Xcelligence instrument).

В культуре клеток нет сложной сети сосудов. Мощный прямой эффект бевацизумаба на раковые клетки говорит о том, что в этой линии КРР, вероятно, экспрессируются рецепторы к VEGF (VEGFR). Таким образом,

бевацизумаб, блокируя ауто- или паракринную VEGF-сигнализацию, напрямую влияет на пролиферацию и выживаемость раковых клеток механизмом, не опосредованным сосудистой сетью.

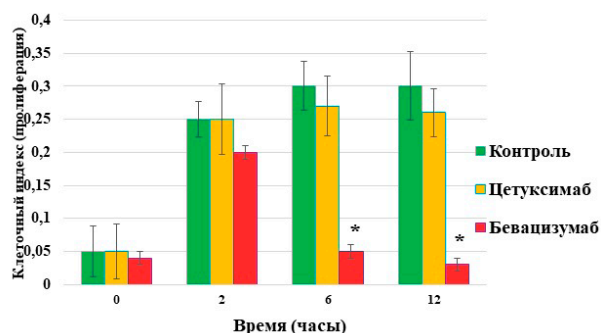


Рис. 8. Исследование антипролиферативной активности клеток колоректального рака. Динамика пролиферации клеточной линии колоректального рака после применения цетуксимаба и бевацизумаба в разных экспериментальных группах; *достоверная разница по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$); данные представлены средними значениями и их отклонениями.

Fig. 8. Study of the antiproliferative activity of colorectal cancer cells. Dynamics of colorectal cancer cell line proliferation after the use of cetuximab and bevacizumab in different experimental groups; *significant difference compared to the control group ($p \leq 0,05$); data are presented as mean values and their deviations.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует значительные различия в чувствительности опухолевых клеток к таргетно-химиотерапевтическим комбинациям в зависимости, как от типа препаратов, так и от тканевого происхождения опухоли. Мы оценили влияние трех различных комбинаций (доксорубицин, циклофосфамид, бевацизумаб; паклитаксел, бевацизумаб; доцетаксел и бевацизумаб) на клетки люминального В HER2-отрицательного РМЖ, а также действие бевацизумаба и цетуксимаба на первичную культуру КРР.

В отношении антипролиферативной активности РМЖ, наиболее выраженный и быстрый эффект наблюдали при использовании комбинации паклитаксела с бевацизумабом. Уже через 6 часов эксперимента пролиферация снижается в 2,5 раза, а к 12 часам достигает минимума среди всех исследованных схем — снижение в 4 раза по сравнению с контролем. Полученные данные согласуются с известным механизмом действия паклитаксела, который, стабилизируя микротрубочки, вызывает митотическую остановку клеток [6]. Добавление бевацизумаба, как показано в ряде исследований, не только блокирует ангиогенез, но и потенцирует действие химиопрепарата за счет улучшения перфузии опухоли и снижения интерстициального давления [7], а также, веро-

ятно, за счет блокады аутокринной петли VEGF/VEGFR, опосредующей выживание клеток [8]. Высокая чувствительность клеток люминального В подтипа к этой комбинации объясняется исходно высоким пролиферативным индексом (Ki-67), что делает их уязвимыми для антимиотической терапии.

Комбинация доксорубицина, циклофосфамида и бевацизумаба также продемонстрировала строго время-зависимое антипролиферативное действие. Эффект начинал проявляться уже через 2 часа и прогрессивно нарастал к 12 часам, для препарата характерна активация апоптоза в делящихся клетках [9]. Вклад циклофосфамида в антипролиферативный эффект на ранних сроках (2–6 часов), по-видимому, минимален, что обусловлено необходимостью его предварительной метаболической активации [10]. В условиях культуры клеток *in vitro* без системы митохондриальной активации его цитотоксическое действие проявляется позже. Тем не менее, спустя 12 часов суммарное повреждение ДНК и нарушение клеточного цикла достигает максимума.

Комбинация доцетаксела с бевацизумабом показала достоверное снижение пролиферации лишь к 12 часу эксперимента (в 2 раза). Медленное развитие эффекта по сравнению с паклитакселом, несмотря на принадлежность обоих препаратов к классу таксанов коррелирует с результатами других авторов [8], доцетаксел способен нарушать секрецию VEGF, а бевацизумаб, перехватывая внеклеточный лиганд, блокирует аутокринную петлю выживания клеток, однако этот процесс требует большего времени для реализации, чем прямое интеркалирующее действие антрациклинов.

Сравнивая три изученные схемы, можно сделать вывод, что для люминального В HER2-отрицательного подтипа РМЖ наиболее эффективной в ранние сроки (до 12 часов) является комбинация паклитаксел-бевацизумаб, обеспечивающая максимальное и быстрое подавление пролиферации. Схема с доксорубицином демонстрирует наиболее плавное и предсказуемое нарастание эффекта, что может быть преимуществом при планировании пролонгированной терапии.

Исследование на первичной культуре клеток КРР выявило резко различную чувствительность к двум таргетным препаратам. Бевацизумаб показал исключительно высокую активность: снижение пролиферации в 6 раз через 6 часов и в 10 раз через 12 часов. Клетки КРР, особенно на ранних пассажах первичной культуры, могут экспрессировать рецепторы VEGF и использовать его в качестве аутокринового фактора роста, что делает

их крайне чувствительными к блокаде этого пути [11].

В противоположность этому, цетуксимаб не показал достоверных различий с контрольной группой. Отсутствие ответа на анти-EGFR (англ. EGFR, epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста) терапию с высокой долей вероятности указывает на наличие активирующих мутаций в генах семейства RAS (KRAS/NRAS) в клетках исследуемой культуры. Как известно, мутации в RAS приводят к активации сигнального пути ниже рецептора, делая терапию цетуксимабом неэффективной [12]. Полученные результаты подчеркивают критическую важность молекулярно-генетического типирования опухоли перед назначением таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе установлено, что комбинация паклитаксела и бевацизумаба является наиболее эффективной для подавления пролиферации клеток люминального В HER2-отрицательного РМЖ с быстрым эффектом. Показано, что добавление бевацизумаба к химиотерапии значимо усиливает антипролиферативное действие, что подтверждает целесообразность его использования в комбинированных режимах. На модели КРР продемонстрирована высокая чувствительность к бевацизумабу и полная резистентность к цетуксимабу, что связано с мутантным статусом RAS в исследуемых клетках. Полученные данные еще раз обосновывают необходимость предварительного тестирования опухолевых культур на чувствительность к таргетным препаратам для персонализации терапии, показывают ряд новых механизмов действия анти-VEGF препаратов и методологически являются образцом применения культурального метода для апробации персонализированных схем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Финансирование: работа поддержана проектом FZEG-2026-0008 «Исследование фундаментальных механизмов развития злокачественных новообразований для совершенствования молекулярно-генетических методов персонализированной диагностики путем выявления новых точек приложения таргетной терапии, предикторов резистентности и клинически значимых молекулярно-биологических маркеров в патоморфологии».

Funding: the work was funded by the project FZEG-2026-0008 «Study of fundamental mechanisms of malignant neoplasm development to improve molecular genetic methods of personalized

diagnostics by identifying new application points for targeted therapy, resistance predictors, and clinically significant molecular biological markers in pathomorphology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / под ред. А.Д. Каприна. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.
4. Qureshi Z., Jamil A., Samsuddoha K., Kahlon N., Amankwah M. Dual Inhibition of HER2 and VEGF Pathways in Breast Cancer: A Meta-analysis of Outcomes. *Am J Clin Oncol.* 2025 Dec 29. doi:10.1097/COC.0000000000001293.
5. Weiss L., Stintzing S., Modest D. P., et al. First-line treatment efficacy of anti-EGFR versus anti-VEGF antibodies in BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer according to primary tumor sidedness: A pooled analysis of seven clinical trials performed in the first-line treatment of mCRC (German AIO Study Group). *Eur J Cancer.* 2026 Jan;232:116105. doi:10.1016/j.ejca.2025.116105.
6. Weaver B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell.* 2014 Sep 15;25(18):2677-81. doi:10.1091/mbc.E14-04-0916.
7. Jain R. K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005 Jan 7;307(5706):58-62. doi:10.1126/science.1104819.
8. Ortholan C., Durivault J., Hannoun-Levi J. M., Guyot M., Bourcier C., Ambrosetti D., Safe S., Pagès G. Bevacizumab/docetaxel association is more efficient than docetaxel alone in reducing breast and prostate cancer cell growth: a new paradigm for understanding the therapeutic effect of combined treatment. *Eur J Cancer.* 2010 Nov;46(16):3022-36. doi:10.1016/j.ejca.2010.07.021.
9. Fang C., Liu S., Zhang S., Zheng H., Fang G., Chen C., Zhang Y., Yao R., Chen X., Luo R., Li J., Zhong C. Jianpi Huayu decoction enhances the antitumor effect of doxorubicin via piezol-mediated autophagy in hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine.* 2025 Jul 25;143:156908. doi:10.1016/j.phymed.2025.156908.

10. Cao J., Xu X., Lu T, Zaffar S., Naseer F., Huang Q. Genetic landscape and therapeutic evolution of cyclophosphamide: spotlight on breast cancer. *J Chemother.* 2025 Nov 16;1-15. doi:10.1080/1120009X.2025.2583541.

11. Lee C., Kim M. J., Kumar A., Lee H. W., Yang Y., Kim Y. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 May 19;10(1):170. doi:10.1038/s41392-025-02249-0.

12. Tjader N. P., Ramroop Ю, Gandhi T., et al. Association of germline variants with KRAS-mutation status in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2026 Feb 13. doi:10.1038/s41598-026-39644-8.

REFERENCES

1. Malignant neoplasms in Russia in 2024 (morbidity) /edited by Kaprin A. D. M.: PA Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2025. (In Russ.).

2. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. The state of oncological care for the population of Russia in 2024. - Moscow: PA Herzen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2025. (In Russ.).

3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492.

4. Qureshi Z., Jamil A., Samsuddoha K., Kahlon N., Amankwah M. Dual Inhibition of HER2 and VEGF Pathways in Breast Cancer: A Meta-analysis of Outcomes. *Am J Clin Oncol.* 2025 Dec 29. doi:10.1097/COC.0000000000001293.

5. Weiss L., Stintzing S., Modest D. P., et al. First-line treatment efficacy of anti-EGFR versus

anti-VEGF antibodies in BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer according to primary tumor sidedness: A pooled analysis of seven clinical trials performed in the first-line treatment of mCRC (German AIO Study Group). *Eur J Cancer.* 2026 Jan;232:116105. doi:10.1016/j.ejca.2025.116105.

6. Weaver B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell.* 2014 Sep 15;25(18):2677-81. doi:10.1091/mbc.E14-04-0916.

7. Jain R. K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005 Jan 7;307(5706):58-62. doi:10.1126/science.1104819.

8. Ortholan C., Durivault J., Hannoun-Levi J. M., Guyot M., Bourcier C., Ambrosetti D., Safe S., Pagès G. Bevacizumab/docetaxel association is more efficient than docetaxel alone in reducing breast and prostate cancer cell growth: a new paradigm for understanding the therapeutic effect of combined treatment. *Eur J Cancer.* 2010 Nov;46(16):3022-36. doi:10.1016/j.ejca.2010.07.021.

9. Fang C., Liu S., Zhang S., Zheng H., Fang G., Chen C., Zhang Y., Yao R., Chen X., Luo R, Li J., Zhong C. Jianpi Huayu decoction enhances the antitumor effect of doxorubicin via piezol-mediated autophagy in hepatocellular carcinoma. *Phytomedicine.* 2025 Jul 25;143:156908. doi:10.1016/j.phymed.2025.156908.

10. Cao J., Xu X., Lu T, Zaffar S., Naseer F., Huang Q. Genetic landscape and therapeutic evolution of cyclophosphamide: spotlight on breast cancer. *J Chemother.* 2025 Nov 16;1-15. doi:10.1080/1120009X.2025.2583541.

11. Lee C., Kim M. J., Kumar A., Lee H. W., Yang Y., Kim Y. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2025 May 19;10(1):170. doi:10.1038/s41392-025-02249-0.

12. Tjader N. P., Ramroop Ю, Gandhi T., et al. Association of germline variants with KRAS-mutation status in colorectal cancer. *Sci Rep.* 2026 Feb 13. doi:10.1038/s41598-026-39644-8.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ В НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНАЛЬНОГО СФИНКТЕРА: СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Громенко Д. А.^{1,4}, Галаяутдинов А. Ф.¹, Данилко К. В.¹, Тимербулатов В. М.¹, Маркелов В. А.^{1,3}, Тагиров Р. В.²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», 450000, ул. Ленина, 3, Уфа, Россия

²Республиканский ожоговый центр на базе ГБУЗ РБ ГКБ № 18, 450075, ул. Блюхера, 3, Уфа, Россия,

³Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра РАН, 450054, просп. Октября, 71, Уфа, Россия

⁴Центр скорой медицинской помощи и медицины катастроф, 450092, ул. Батырская, 39/1, Уфа, Россия

Для корреспонденции: Галаяутдинов Альфред Фиданович, лаборант-исследователь, Башкирский государственный медицинский университет, e-mail: galautdinovalfred38@gmail.com

For correspondence: Alfred F. Galyautdinov, Bashkir State Medical University, e-mail: galautdinovalfred38@gmail.com

Information about the authors:

Gromenko D. A., <https://orcid.org/0009-0009-8918-8233>

Galyautdinov A. F., <https://orcid.org/0009-0008-7964-5923>

Danilko K. V., <https://orcid.org/0000-0002-4374-2923>

Timerbulatov V. M., <https://orcid.org/0000-0003-1696-3146>

Markelov V. A., <https://orcid.org/0000-0002-0663-7219>

Tagirov R. V., <https://orcid.org/0009-0004-1854-7351>

РЕЗЮМЕ

Целью обзора является анализ современных данных о применении стволовых клеток в терапии недостаточности анального сфинктера и рассмотрение перспектив развития данного метода. Основой исследования послужил анализ публикаций за период 2000-2024 гг., посвященных применению стволовых клеток в терапии недостаточности анального сфинктера. Поиск осуществлялся в электронных базах PubMed, а также патентных базах ФИПС и PATENTSCOPE с использованием ключевых слов: «недостаточность анального сфинктера», «регенеративная медицина», «стволовые клетки», «клеточная терапия» (на английском языке – «mesenchymal stromal cells and fecal incontinence», «stem cell therapy and fecal incontinence»). В анализ были включены клинические исследования, экспериментальные работы на животных моделях, обзоры литературы, клинические рекомендации, патенты с описанием методики лечения стволовыми клетками. Первоначально найдено 92 статьи и 2 патента. После исключения дубликатов и скрининга аннотаций отобрано 67 работ, включая 1 патент, соответствующих критериям. Полные тексты 51 статьи были проанализированы на предмет соответствия цели исследования. В окончательный анализ включено 33 источника. Согласно данным проанализированной литературы, стволовые клетки демонстрируют способность восстанавливать морфофункциональную целостность сфинктера за счет дифференцировки в мышечные клетки, а также секреции факторов роста (VEGF, FGF) и подавления фиброза. Наиболее перспективны аутологичные мезенхимальные стволовые клетки из костного мозга и жировой ткани, которые улучшают давление в анальном канале и сократительную функцию, особенно в комбинации с электростимуляцией, в то время как аллогенные клетки, выделенные из пуповины менее эффективны из-за риска фиброза и иммунного ответа. Таким образом, лечение недостаточности анального сфинктера стволовыми клетками перспективно в качестве альтернативной хирургии, особенно в комбинации с биоинженерными подходами. Однако требуются дальнейшие исследования эффективности данного метода в долгосрочной перспективе, а также разработка единых стандартов, которые будут включать в себя показания, противопоказания, дозировки и виды используемого материала.

Ключевые слова: недостаточность анального сфинктера, регенеративная медицина, стволовые клетки, клеточная терапия.

STEM CELLS IN ANAL SPHINCTER INSUFFICIENCY: CURRENT ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS.

Gromenko D. A.^{1,4}, Galyautdinov A. F.¹, Danilko K. V.¹, Timerbulatov V. M.¹, Markelov V. A.^{1,3}, Tagirov R. V.²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Republican Burn Center based on State Budgetary Healthcare Institution RB City Clinical Hospital No. 18, Ufa, Russia

³Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

⁴Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine, Ufa, Russia

SUMMARY

The purpose of the review is to analyze current data on the use of stem cells in the treatment of anal sphincter insufficiency and to consider the prospects for the development of this method. The research was based on an analysis of publications from 2000-2024 on the use of stem cells in the treatment of anal sphincter insufficiency. The search was carried out in the electronic databases PubMed, as well as the patent databases FIPS and PATENTSCOPE using the keywords: «anal sphincter insufficiency», «mesenchymal stromal cells and fecal incontinence», «stem cell therapy and fecal incontinence». The analysis included clinical studies, experimental work on animal models, literature reviews, clinical recommendations, and patents describing stem cell treatment methods. Initially, 92 articles and 2 patents were found. After eliminating duplicates and screening annotations, 67 papers were selected, including 1 patent that met the criteria. The full texts of 51 articles were analyzed for compliance with the purpose of the study. The final analysis includes 33 sources. According to the analyzed literature, stem cells demonstrate the ability to restore the morpho-functional integrity of the sphincter by differentiating into muscle cells, as well as secreting growth factors (VEGF, FGF) and suppressing fibrosis. Autologous mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue are the most promising, which improve anal pressure and contractile function, especially in combination with electrical stimulation, while allogeneic cells isolated from the umbilical cord are less effective due to the risk of fibrosis and immune response. Thus, the treatment of anal sphincter insufficiency with stem cells is promising as an alternative surgery, especially in combination with bioengineered approaches. However, further studies of the effectiveness of this method in the long term are required, as well as the development of uniform standards that will include indications, contraindications, dosages and types of material used.

Key words: anal sphincter insufficiency, regenerative medicine, stem cells, cell therapy.

Недостаточность анального сфинктера (НАС) – это частичная или полная неспособность прямой кишки удерживать содержимое [1]. Данное состояние значительно ухудшает жизнь пациентов, приводя к социальным проблемам, и часто становится причиной депрессии, тревожности и сексуальной дисфункции [2]. Примерно у 1 из 12 взрослых во всем мире имеются проявления НАС. Чаще всего болеют женщины и пожилые люди [3]. Однако достоверная статистика в настоящее время остается ограниченной, что может быть обусловлено низкой обращаемостью пациентов в лечебные учреждения из-за психологического дискомфорта [1]. У пациентов с НАС имеется нарушение в работе анально-сфинктерного аппарата (АСА), которая основывается на согласованной работе четырех ключевых структур: наружного и внутреннего анального сфинктеров, мышц тазового дна и системы иннервации [4].

Среди основных этиологических факторов НАС выделяют: родовые травмы (23,4% случаев при естественных родах и 18,9% – при кесаревом сечении), бытовые и ятрогенные факторы (10-25% случаев), а также послеоперационные осложнения и повреждение иннервирующих окончаний [5; 6].

В настоящее время на ранних стадиях НАС применяют консервативную терапию, в основе которой лежит повышение клетчатки в рационе питания, медикаменты, методы физиотерапии, лечебную физическую культуру, а также использование анальных тампонов [1]. При поздних стадиях, а также при неэффективности медикаментозной терапии применяют хирургические вмешательства, такие как сфинктеропластика, установка искусственного сфинктера [1; 7-9].

Несмотря на существующие методы лечения НАС, ряд проблем остается нерешенным. Консервативные методы показывают неудовлетворительные результаты у пациентов с выраженными структурными или нейрогенными повреждениями АСА, что связано с невозможностью полного восстановления морфофункциональной целостности тканей. Симптоматическое лечение, включающее в себя противодиарейные или слабительные средства, может привести к ятрогенным осложнениям, включая дисбиоз, лекарственную зависимость, а использование анальных тампонов, хотя и улучшает качество жизни, не устраняет патогенетические механизмы заболевания и может приводить к локальному воспалению [10-12].

Методами выбора при резистентных формах НАС остаются хирургические вмешательства. Однако их эффективность в долгосрочном периоде ограничена: пятилетний риск рецидива достигает 30-50% у пациентов с возрастной атрофией мышц или нейродегенеративными патологиями [5]. В настоящее время использование регенеративной медицины, в особенности использование стволовых клеток, имеет высокий потенциал для внедрения [4; 13-16].

Целью настоящего обзора является анализ современных данных о применении стволовых клеток в терапии недостаточности анального сфинктера и рассмотрение перспектив развития данного метода. Основой исследования послужил анализ публикаций за период 2000-2024 гг. Поиск осуществляли в электронных базах PubMed, а также патентных базах ФИПС и PATENTSCOPE с использованием ключевых слов: «недостаточность анального сфинктера», «регенеративная медицина», «стволовые клетки», «клеточная терапия» (на английском языке – mesenchymal

stromal cells and fecal incontinence», «stem cell therapy and fecal incontinence»). В анализ были включены клинические исследования, экспериментальные работы на животных моделях, обзоры литературы, клинические рекомендации, патенты с описанием методики лечения стволовыми клетками.

В данной статье обобщены современные данные о применении стволовых клеток в лечении НАС, обсуждаются перспективы их клинического внедрения на основе результатов исследований [4; 13-16].

Подходы регенеративной медицины

Современные методы лечения недостаточности анального сфинктера включают как консервативные, так и хирургические подходы. Однако они не всегда обеспечивают долгосрочное восстановление морфофункциональной целостности сфинктерного аппарата и могут быть связаны с риском рецидивов или осложнений [1; 5; 7; 9].

В связи с этим, регенеративная медицина, основанная на применении клеточных технологий, представляет собой инновационный подход, который направлен на активацию естественных процессов восстановления тканей [17; 18].

В настоящее время широко применяются мезенхимальные стволовые клетки (МСК), добытые из жировой ткани [19-21], пульпы зуба, крови пуповины, эндометрия и костного мозга. Другой альтернативой являются плюрипотентные стволовые клетки (ПСК), включающие в себя эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) [17; 18].

Основные точки приложения регенеративных клеточных технологий.

В месте повреждения тканей происходит ответная реакция МСК на высвобождение цитокинов и различных активных веществ, что ведет к дифференцировке для замещения поврежденной ткани [17; 21].

Исследования Kim et al. (2023) показали, что МСК, полученные из жировой ткани (МСКЖК) способны дифференцироваться в гладкомышечные клетки в месте повреждения анального сфинктера, подтверждая их эффективность *in vitro* и *in vivo*. Результаты показали значительное восстановление структуры анального сфинктера с улучшением функциональных показателей. Для подтверждения молекулярных изменений до и после имплантации клеток использовались множественные маркеры. Анализы проводились с использованием методов окраски гематоксилином и эозином, иммунофлуоресценции, окрашивания по Массону и количественной ОТ-ПЦР [21]. При этом существуют данные, что для значимого улучшения регенерации достаточно относитель-

но небольшое количество клеток. Mori R., et al. в своей работе на животной модели показали, что для восстановления дефекации достаточно дозы $\geq 1 \times 10^4$ клеток; эффект наблюдался как при введении сразу после травмы, так и через 30 дней [19].

Терапевтический эффект трансплантированных стволовых клеток может быть реализован не только через дифференцировку и интеграции, но и посредством других механизмов, к которым относится паракринная секреция биологически активных веществ (БАВ), способствующих нейротрофическим, иммунорегуляторным и метаболическим эффектам, а также высвобождение сигнальных молекул их экзосом и переноса митохондрий через межклеточные контакты [22-29].

Ряд исследований показывает, что использование экзосом в связке с МСК способно качественно улучшить регенерацию тканей даже без дополнительного использования стволовых клеток [30].

В свою очередь ПСК обладают потенциалом превращаться в клетки любого типа, что делает их практически неисчерпаемым источником митогенных и нейронных предшественников. ИПСК, представляют собой зрелые клетки, которые были возвращены в плюрипотентное состояние с помощью специальных факторов. Они во многом схожи с ЭСК, но при этом обладают сниженной вероятностью иммунного отторжения. Более того, ИПСК позволяют создавать аутологичные стволовые клетки, что открывает новые возможности для развития персонализированной медицины.

В сравнительном исследовании для оценки потенциала МСК, выделенных из пупочного канатика человека (МСКПК) и костного мозга кролика (МСККМ), в восстановлении наружного анального сфинктера использовалась модель сфинктеротомии у кроликов. Через две недели после травмы, когда естественные процессы регенерации начали замедляться, учёные ввели в область повреждения стволовые клетки. Результаты показали, что значительное улучшение дали только МСККМ. МСКПК показали умеренное, статистически незначимое улучшение.

По данным электромиографии, через две недели после трансплантации наблюдались значительные улучшения функциональных показателей в группе МСККМ, в то время как в группе МСКПК динамика была умеренной. Гистопатологическое исследование показало мышечно-преобладающую структуру сфинктера у всех животных, получавших МСККМ, и фиброзно-преобладающую структуру сфинктера у большинства животных, получавших МСКПК [31]. Помимо этого, значимую роль играет и подход к культивации стволовых клеток. Было доказано,

что культивация в виде 3D сфероидов более предпочтительна по сравнению со стандартной, при имплантации клеток в случае регенерации анального сфинктера [32].

Аутологичная мезенхимальная стромальная терапия в клинической практике на примере патента «Способ восстановления запирающего аппарата прямой кишки».

Внедрение аутологичной мезенхимальной стромальной терапии в практику проктологии стало значимым этапом в развитии клеточных технологий. В патенте представлена оригинальная методика лечения врожденной и приобретенной недостаточности анального сфинктера, основанная на применении клеток костного мозга в сочетании с электростимуляцией [33].

Согласно исследованиям, использование указанной технологии привело к уменьшению выраженности недержания, появлению произвольных сокращений сфинктера и повышению биоэлектрической активности мышц, что подтверждалось электромиографическим контролем. Эта технология используется в лечении подростков с врожденными аномалиями развития анального канала и в лечении пациентов с повреждениями сфинктерного аппарата после травм. Данные результаты подкрепляют значимость применения терапии аутологичными клетками в восстановлении функции сфинктера анального канала [33].

Изучение результатов исследований в области применения МСК для лечения НАС подтвердило внушительный потенциал данного направления в регенеративной медицине. Полученные результаты демонстрируют, что ключевой механизм действия клеток, особенно МСК, заключается не в их прямой дифференцировке в мышечные клетки, а больше в мощном секреторном эффекте. Вырабатывая широкий спектр биологически активных факторов (таких как VEGF, FGF, нейротрофины), аутологичные клетки стимулируют образование сосудов, способствуют восстановлению окончаний нейронов, подавляют хроническое воспаление и избыточное фиброзирование тканей. В совокупности все описанное создает оптимальную среду для восстановления поврежденных структур сфинктера.

Особую роль в вопросе эффективности и безопасности терапии играет источник клеток. Многочисленные результаты исследований, включая эксперименты на животных моделях и клинические данные, указывают на явное преимущество аутологичных МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани. Указанные клетки лишены риска отторжения иммунитетом, демонстрируют лучшую интеграцию в ткани-мишени и значительно улучшают функциональные показатели, такие как давление в анальном

канале и сократительную способность сфинктера. Особенно значимые результаты достигаются при комбинации инъекций аутологичных МСК с электростимуляцией, которая дополнительно стимулирует дифференцировку клеток в миоциты и увеличивают количество образования нейромышечных связей.

В то же время, применение аллогенных МСК, например, выделенных из пупочного канатика, имеет ограничения. Результаты исследований на животных моделях указывают на более высокий риск развития фиброза и менее выраженное восстановление функции анального сфинктера по сравнению с аутологичными клетками. По большей части это связано с возможной реакцией иммунитета, не смотря на низкую иммуногенность МСК, а также это связано с возможным несоответствием секреторных сигналов аллогенных клеток по отношению к микроокружению реципиента. Хотя аллогенные клетки обладают удобством в плане готовности к применению продукта, их безопасность и эффективность в долгосрочной перспективе при НАС требуют тщательной проверки в клинических испытаниях.

Несмотря на общие положительные результаты исследований, перед широким внедрением клеточной терапии НАС в клиническую практику стоит ряд ограничений. Наиболее критичным является дефицит данных о долгосрочной эффективности и безопасности. Существующие исследования, как правило, имеют небольшой размер выборки и ограниченный период наблюдения (часто до 1-2 лет). Необходимы крупномасштабные рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) с длительным мониторингом (5-10 лет) для оценки устойчивости клинического улучшения, риска отсроченных осложнений (таких как опухольобразование, хотя риск низок, или прогрессирующий фиброз) и потенциальной необходимости повторных введений клеток. Не менее важна задача стандартизации. В настоящее время отсутствуют унифицированные протоколы, регламентирующие ключевые аспекты терапии, а также методы оценки эффективности. Разработка таких стандартов на основе консенсуса экспертов и накопленных научных данных является насущной необходимостью.

Перспективы

Данный метод актуален с точки зрения подхода к персонализированной и регенеративной медицине и требует оптимизации методов доставки клеток для повышения их выживаемости и направленной дифференцировки. А для повышения эффективности методики следует увеличить число крупных РКИ для оценки отдаленных эффектов. Также следует изучить различные комбинации в лечении на различных выборках,

например, использование стволовых клеток совместно с хирургическими методами и биоматериалами искусственного сфинктера у взрослых, у детей с врожденными аномалиями, у женщин с приобретением НАС после родов и кесарева сечения. На основе многочисленных исследований сформировать единые требования к материалам, их использованию с указанием дозировок, вида материала, а также учесть все возможные показания и противопоказания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Недостаточность анального сфинктера – 2024-2025-2026 (02.08.2024). Утверждены Минздравом Российской Федерации URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/183_3.
2. Meyer I., Richter H. E. Impact of fecal incontinence and its treatment on quality of life in women. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(2):225-238. doi:10.2217/whe.14.66.
3. Mack I., Hahn H., Gödel C., Enck P., Bharucha A. E. Global Prevalence of Fecal Incontinence in Community-Dwelling Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(4):712-731. doi:10.1016/j.cgh.2023.09.004.
4. Balaphas A., Meyer J., Meier R.P.H., et al. Cell Therapy for Anal Sphincter Incontinence: Where Do We Stand? *Cells*. 2021;10(8):2086. doi:10.3390/cells10082086.
5. Huebner M., Margulies R. U., Fenner D. E., Ashton-Miller J. A., Bitar K. N., DeLancey J. O. Age effects on internal anal sphincter thickness and diameter in nulliparous females. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(9):1405-1411. doi:10.1007/s10350-006-0877-7.
6. Knowles C., Canestrari E., Cardello K., Jankowski R., Raval M. 397 autologous muscle derived cells treatment of fecal incontinence: an analysis of efficacy in women with obstetric injury. *Continence*. 2022;2:100371. doi:10.1016/j.cont.2022.100371.
7. Pescatori L. C., Pescatori M. Sphincteroplasty for anal incontinence. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(2):92-7. doi:10.1093/gastro/gou003.
8. Dodi, Melega, Masin, Infantino, Cavallari, Lise. Artificial bowel sphincter (ABS) for severe faecal incontinence: a clinical and manometric study. *Colorectal Dis*. 2000;2(4):207-211. doi:10.1046/j.1463-1318.2000.00157.x.
9. Duchalais E., Mantoo S. K., Meurette G., Lehur P. A. Traitement chirurgical de l'incontinence anale: les progrès dans la substitution sphinctérienne. *J Visc Surg*. 2012;6(3):165-9. French. doi:10.1007/s11725-012-0397-7.
10. Schwandner T., Hemmelmann C., Heimerl T., et al. Triple-target treatment versus low-frequency electrostimulation for anal incontinence: a randomized, controlled trial. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(39):653-660. doi:10.3238/arztebl.2011.0653.
11. Edden Y., Wexner S. D. Therapeutic devices for fecal incontinence: dynamic graciloplasty, artificial bowel sphincter and sacral nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices*. 2009;6(3):307-12. doi:10.1586/erd.09.10.
12. Krivokapic Z., Goran B. Other Surgical Options for Anal Incontinence: From End Stoma to Stem Cell. In: Ratto C, Parello A, Litta F, editors. *Anal Incontinence*. Springer; 2021:521-532. doi:10.1007/978-3-030-40862-6_43.
13. Trébol J., Carabias-Orgaz A., García-Arranz M., García-Olmo D. Stem cell therapy for faecal incontinence: Current state and future perspectives. *World J Stem Cells*. 2018;10(7):82-105. doi:10.4252/wjsc.v10.i7.82.
14. Park E. J., Kang J., Baik S. H. Treatment of faecal incontinence using allogeneic-adipose-derived mesenchymal stem cells: a study protocol for a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010450. Published 2016 Feb 17. doi:10.1136/bmjopen-2015-010450.
15. Frudinger A., Gauruder-Burmester A., Graf W., et al. Skeletal Muscle-Derived Cell Implantation for the Treatment of Fecal Incontinence: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):476-486.e8. doi:10.1016/j.cgh.2022.07.039.
16. Sima Y., Chen Y. MSC-based therapy in female pelvic floor disorders. *Cell Biosci*. 2020;10:104. Published 2020 Sep 10. doi:10.1186/s13578-020-00466-4.
17. Shan S., Li Q., Criswell T., Atala A., Zhang Y. Stem cell therapy combined with controlled release of growth factors for the treatment of sphincter dysfunction. *Cell Biosci*. 2023;13(1):56. Published 2023 Mar 16. doi:10.1186/s13578-023-01009-3.
18. Mazzanti B., Lorenzi B., Borghini A., et al. Local injection of bone marrow progenitor cells for the treatment of anal sphincter injury: in-vitro expanded versus minimally-manipulated cells. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):85. Published 2016 Jun 21. doi:10.1186/s13287-016-0344-x.
19. Mori R., Miyoshi N., Fujino S., et al. Investigation of expanded human adipose-derived stem cell dosage and timing for improved defecation function. *In Vivo*. 2024;38(2):546-558. doi:10.21873/in vivo.13473.

20. da Silva Nishimura A., Silva G.D.A, Figueira V. H., et al. Regenerative Approach With Autologous Fat Grafting and Stem Cells for the Treatment of Post-Traumatic Anal Incontinence: A Case Report. *Clin Case Rep.* 2026;14(1):e71619. doi:10.1002/ccr3.71619.
21. Kim M., Oh B. Y., Lee J. S., et al. Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells into Smooth Muscle Cells in an Internal Anal Sphincter-Targeting Anal Incontinence Rat Model. *J Clin Med.* 2023;12(4):1632. Published 2023 Feb 17. doi:10.3390/jcm12041632.
22. Smith J. A., Nicaise A. M., Ionescu R. B., Hamel R., Peruzzotti-Jametti L., Pluchino S. Stem Cell Therapies for Progressive Multiple Sclerosis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:696434. Published 2021 Jul 9. doi:10.3389/fcell.2021.696434.
23. Ji X. L., Ma L., Zhou W. H., Xiong M. Narrative review of stem cell therapy for ischemic brain injury. *Transl Pediatr.* 2021;10(2):435-445. doi:10.21037/tp-20-262.
24. Spees J. L., Lee R. H., Gregory C. A. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):125. Published 2016 Aug 31. doi:10.1186/s13287-016-0363-7.
25. Prockop D. J., Oh J. Y. Medical therapies with adult stem/progenitor cells (MSCs): a backward journey from dramatic results in vivo to the cellular and molecular explanations. *J Cell Biochem.* 2012;113(5):1460-1469. doi:10.1002/jcb.24046.
26. Paliwal S., Chaudhuri R., Agrawal A., Mohanty S. Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):31. Published 2018 Mar 30. doi:10.1186/s12929-018-0429-1.
27. Tsiapalis D., O'Driscoll L. Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Cells.* 2020;9(4):991. Published 2020 Apr 16. doi:10.3390/cells9040991
28. Wang L., Jiang X., Zhao F., Duan P., Li Z., Luo Y. A review of adipose-derived mesenchymal stem cells' impacts and challenges: metabolic regulation, tumor modulation, immunomodulation, regenerative medicine and genetic engineering therapies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1606847. Published 2025 May 29. doi:10.3389/fendo.2025.1606847
29. Manodoro S., Frigerio M., Barba M., Bosio S., de Vitis L. A., Marconi AM. Stem Cells in Clinical Trials for Pelvic Floor Disorders: a Systematic Literature Review. *Reprod Sci.* 2022;29(6):1710-1720. doi:10.1007/s43032-021-00745-6.
30. Громенко Д. А., Имаева А. К., Данилко К. В., Тимебулатов В. М., Маркелов В. А. Роль экзосом мезенхимальных стволовых клеток в регенерации тканей. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2025;15(4):96-103. doi:10.29039/2224-6444-2025-15-4-96-103.
31. Aghaee-Afshar M., Rezazadehkermani M., Asadi A., Malekpour-Afshar R., Shahesmaeili A., Nematollahi-mahani S. N. Potential of human umbilical cord matrix and rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of surgically incised rabbit external anal sphincter. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(10):1753-1761. doi:10.1007/DCR.0b013e3181b55112.
32. Son I., Kim M., Lee J. S., et al. 3D spheroids versus 2D-cultured human adipose stem cells to generate smooth muscle cells in an internal anal sphincter-targeting cryoinjured mouse model. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):360. doi:10.1186/s13287-024-03978-9
33. Патент RU 2600851 C1. Способ восстановления запирающего аппарата прямой кишки. Машков А. Е., Куликов А. В., Куликов Д. А., Филлюшкин Ю. Н., Севастьянов В. И., Перова Н. В., Куликова П. А., Слесарев В. В. Опубл. 27.10.2016.

REFERENCES

1. Clinical recommendations – Anal sphincter insufficiency – 2024-2025-2026 (08/02/2024) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/183_3. (In Russ.).
2. Meyer I., Richter H. E. Impact of fecal incontinence and its treatment on quality of life in women. *Womens Health (Lond).* 2015;11(2):225-238. doi:10.2217/whe.14.66.
3. Mack I., Hahn H., Gödel C., Enck P., Bharucha A. E. Global Prevalence of Fecal Incontinence in Community-Dwelling Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(4):712-731. doi:10.1016/j.cgh.2023.09.004.
4. Balaphas A., Meyer J., Meier R.P.H, et al. Cell Therapy for Anal Sphincter Incontinence: Where Do We Stand? *Cells.* 2021;10(8):2086. doi:10.3390/cells10082086.
5. Huebner M., Margulies R. U., Fenner D. E., Ashton-Miller J. A., Bitar K. N., DeLancey J. O. Age effects on internal anal sphincter thickness and diameter in nulliparous females. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(9):1405-1411. doi:10.1007/s10350-006-0877-7.
6. Knowles C., Canestrari E., Cardello K., Jankowski R., Raval M. 397 autologous muscle derived cells treatment of fecal incontinence: an analysis of efficacy in women with obstetric injury. *Continence.* 2022;2:100371. doi:10.1016/j.cont.2022.100371.
7. Pescatori L. C., Pescatori M. Sphincteroplasty for anal incontinence. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(2):92-7. doi:10.1093/gastro/gou003.

8. Dodi, Melega, Masin, Infantino, Cavallari, Lise. Artificial bowel sphincter (ABS) for severe faecal incontinence: a clinical and manometric study. *Colorectal Dis.* 2000;2(4):207-211. doi:10.1046/j.1463-1318.2000.00157.x.
9. Duchalais E., Mantoo S. K., Meurette G., Lehur P. A. Traitement chirurgical de l'incontinence anale : les progrès dans la substitution sphinctérienne. *J Visc Surg.* 2012;6(3):165-9. French. doi:10.1007/s11725-012-0397-7.
10. Schwandner T., Hemmelmann C., Heimerl T., et al. Triple-target treatment versus low-frequency electrostimulation for anal incontinence: a randomized, controlled trial. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(39):653-660. doi:10.3238/arztebl.2011.0653.
11. Edden Y., Wexner S. D. Therapeutic devices for fecal incontinence: dynamic graciloplasty, artificial bowel sphincter and sacral nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices.* 2009;6(3):307-12. doi:10.1586/erd.09.10.
12. Krivokapic Z., Goran B. Other Surgical Options for Anal Incontinence: From End Stoma to Stem Cell. In: Ratto C, Parello A, Litta F, editors. *Anal Incontinence.* Springer; 2021:521-532. doi:10.1007/978-3-030-40862-6_43.
13. Trébol J., Carabias-Orgaz A., García-Arranz M., García-Olmo D. Stem cell therapy for faecal incontinence: Current state and future perspectives. *World J Stem Cells.* 2018;10(7):82-105. doi:10.4252/wjsc.v10.i7.82.
14. Park E. J., Kang J., Baik S. H. Treatment of faecal incontinence using allogeneic-adipose-derived mesenchymal stem cells: a study protocol for a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2016;6(2):e010450. Published 2016 Feb 17. doi:10.1136/bmjopen-2015-010450.
15. Frudinger A., Gauruder-Burmester A., Graf W., et al. Skeletal Muscle-Derived Cell Implantation for the Treatment of Fecal Incontinence: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(2):476-486.e8. doi:10.1016/j.cgh.2022.07.039
16. Sima Y., Chen Y. MSC-based therapy in female pelvic floor disorders. *Cell Biosci.* 2020;10:104. Published 2020 Sep 10. doi:10.1186/s13578-020-00466-4.
17. Shan S., Li Q., Criswell T., Atala A., Zhang Y. Stem cell therapy combined with controlled release of growth factors for the treatment of sphincter dysfunction. *Cell Biosci.* 2023;13(1):56. Published 2023 Mar 16. doi:10.1186/s13578-023-01009-3.
18. Mazzanti B., Lorenzi B., Borghini A., et al. Local injection of bone marrow progenitor cells for the treatment of anal sphincter injury: in-vitro expanded versus minimally-manipulated cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):85. Published 2016 Jun 21. doi:10.1186/s13287-016-0344-x.
19. Mori R., Miyoshi N., Fujino S., et al. Investigation of expanded human adipose-derived stem cell dosage and timing for improved defecation function. *In Vivo.* 2024;38(2):546-558. doi:10.21873/invivo.13473.
20. da Silva Nishimura A., Silva G.D.A, Figueira V. H., et al. Regenerative Approach With Autologous Fat Grafting and Stem Cells for the Treatment of Post-Traumatic Anal Incontinence: A Case Report. *Clin Case Rep.* 2026;14(1):e71619. doi:10.1002/ccr3.71619.
21. Kim M., Oh B. Y., Lee J. S., et al. Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells into Smooth Muscle Cells in an Internal Anal Sphincter-Targeting Anal Incontinence Rat Model. *J Clin Med.* 2023;12(4):1632. Published 2023 Feb 17. doi:10.3390/jcm12041632.
22. Smith J. A., Nicaise A. M., Ionescu R. B., Hamel R., Peruzzotti-Jametti L., Pluchino S. Stem Cell Therapies for Progressive Multiple Sclerosis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:696434. Published 2021 Jul 9. doi:10.3389/fcell.2021.696434.
23. Ji X. L., Ma L., Zhou W. H., Xiong M. Narrative review of stem cell therapy for ischemic brain injury. *Transl Pediatr.* 2021;10(2):435-445. doi:10.21037/tp-20-262.
24. Spees J. L., Lee R. H., Gregory C. A. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):125. Published 2016 Aug 31. doi:10.1186/s13287-016-0363-7.
25. Prockop D. J., Oh J. Y. Medical therapies with adult stem/progenitor cells (MSCs): a backward journey from dramatic results in vivo to the cellular and molecular explanations. *J Cell Biochem.* 2012;113(5):1460-1469. doi:10.1002/jcb.24046.
26. Paliwal S., Chaudhuri R., Agrawal A., Mohanty S. Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):31. Published 2018 Mar 30. doi:10.1186/s12929-018-0429-1.
27. Tsiapalis D., O'Driscoll L. Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications. *Cells.* 2020;9(4):991. Published 2020 Apr 16. doi:10.3390/cells9040991
28. Wang L., Jiang X., Zhao F., Duan P., Li Z., Luo Y. A review of adipose-derived mesenchymal stem cells' impacts and challenges: metabolic regulation, tumor modulation, immunomodulation, regenerative medicine and genetic engineering therapies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1606847. Published 2025 May 29. doi:10.3389/fendo.2025.1606847
29. Manodoro S., Frigerio M., Barba M., Bosio S., de Vitis L. A., Marconi AM. Stem Cells in Clinical

Trials for Pelvic Floor Disorders: a Systematic Literature Review. *Reprod Sci.* 2022;29(6):1710-1720. doi:10.1007/s43032-021-00745-6.

30. Громенко Д. А., Имаева А. К., Данилко К. В., Тимербулатов В. М., Маркелов В. А. Роль экзосом мезенхимальных стволовых клеток в регенерации тканей. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2025;15(4):96-103. doi:10.29039/2224-6444-2025-15-4-96-103.

31. Aghaee-Afshar M., Rezazadehkermani M., Asadi A., Malekpour-Afshar R., Shahesmaeili A., Nematollahi-mahani S. N. Potential of human umbilical cord matrix and rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of

surgically incised rabbit external anal sphincter. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(10):1753-1761. doi:10.1007/DCR.0b013e3181b55112.

32. Son I., Kim M., Lee J. S., et al. 3D spheroids versus 2D-cultured human adipose stem cells to generate smooth muscle cells in an internal anal sphincter-targeting cryoinjured mouse model. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):360. doi:10.1186/s13287-024-03978-9.

33. Patent RU 2600851 C1. A method of restoring the rectal locking device. Mashkov A. E., Kulikov A. V., Kulikov D.A., Filyushkin Yu. N., Sevastyanov V. I., Perova N. V., Kulikova P. A., Slesarev V. V. Publ. 27.10.2016. (In Russ.).

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА, ВЫЗВАННОГО ИОНАМИ НИКЕЛЯ И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ. ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ

Маргиева О. И., Дзугкоев С. Г., Дзугкоева Ф. С.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ИБМИ ВНЦ РАН), 363110, ул. Вильямса, 1, с. Михайловское, РСО-Алания, Россия

Для корреспонденции: Дзугкоева Фира Соломоновна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», e-mail: patbiochem@mail.ru

For correspondence: Fira S. Dzugkoeva, MD, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Pathobiochemistry Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, e-mail: patbiochem@mail.ru

Information about the authors:

Margieva O. I., <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>

Dzugkoev S. G., <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>

Dzugkoeva F. S., <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>

РЕЗЮМЕ

Анализ данных литературы о влиянии экопатогенных факторов на здоровье человека является актуальной медико-биологической проблемой. Особое место среди них занимают тяжелые металлы и их соединения, в частности, никель. В ходе поиска и анализа литературы основными источниками являлись научные статьи отечественных и иностранных авторов таких информационных баз данных как eLIBRARY, PubMed. Использованные источники были опубликованы с 2017 по 2026 года. Данные литературы свидетельствуют о токсичности ионов никеля и его соединений, их мутагенных и канцерогенных свойствах. Основным патогенетическим звеном интоксикационного синдрома является активирование процесса перекисного окисления липидов, метаболиты которого нарушают гидрофобность клеточных мембран и повышают их проницаемость. Электроны активных радикалов кислорода влияют на уровень экспрессии и функцию эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, на продукцию оксида азота – основного вазодилататора. Эти изменения приводят к гипертензии и дисфункции эндотелия сосудов. Никелевая интоксикация подавляет иммунно-биологические свойства и функцию клеток висцеральных систем: почек, печени, миокарда. При попадании никеля в организм развивается многофакторное токсическое действие. Анализ научных данных свидетельствует об антиоксидантной способности различных соединений, таких как N-ацетил цистеин, селен, α-токоферол, аскорбиновая кислота, глутатион и другие. Ингибирование активности перекисного окисления липидов препятствует окислительной модификации ЛПНП как фактора атерогенеза. Все перечисленные представители антиоксидантов снижают активность оксидативного стресса, восстанавливают NO-продуцирующую функцию эндотелия сосудов и препятствуют дисфункции органов и тканей.

Ключевые слова: никель, перекисное окисление, почки, миокард, нервная система, иммунитет, антиоксиданты.

MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF INTOXICATION SYNDROME CAUSED BY NICKEL IONS AND ITS COMPOUNDS. PROSPECTS FOR CORRECTION OF DISORDERS

Margieva O. I., Dzugkoev S. G., Dzugkoeva F. S.

Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, RSO-Alania, Russia

SUMMARY

Analysis of literature data on the impact of ecopathogenic factors on human health is a pressing medical and biological issue. Heavy metals and their compounds, particularly nickel, occupy a special place among them. During a literature search and analysis, the primary sources were scientific articles by Russian and international authors from databases such as eLIBRARY, PubMed. The references were published between 2017 and 2024. Literature data demonstrate the toxicity of nickel ions and its compounds, as well as their mutagenic and carcinogenic properties. The main pathogenetic link in the intoxication syndrome is the activation of lipid peroxidation, the metabolites of which disrupt the hydrophobicity of cell membranes and increase their permeability. Electrons from reactive oxygen radicals affect the expression level and function of endothelial NO synthase and, consequently, the production of nitric oxide, a major vasodilator. These changes lead to hypertension and vascular endothelial dysfunction. Nickel intoxication suppresses the immunobiological properties and function of cells in the visceral systems: the kidneys, liver, and myocardium. When nickel enters the body, a multifactorial toxic effect develops. An analysis of scientific data demonstrates the anti-

oxidant capacity of various compounds, such as N-acetyl cysteine, selenium, α -tocopherol, ascorbic acid, glutathione, and others. Inhibition of lipid peroxidation prevents the oxidative modification of LDL, a factor in atherogenesis. All of these antioxidants reduce oxidative stress, restore NO-producing function of the vascular endothelium, and prevent organ and tissue dysfunction.

Key words: nickel, peroxidation, kidneys, myocardium, nervous system, immunity, antioxidants.

Актуальность определяется исследованиями о влиянии соединений никеля, присутствующих в экосистеме, обусловленных прямым или косвенным действием человека, связанным с его производственной деятельностью и влиянием компонентов природной среды, увеличивающихся в условиях нарастающей индустриализации, урбанизации, способствующих его токсическому воздействию на организм человека и животных [1-5].

В ходе поиска и анализа литературы основными источниками являлись научные статьи отечественных и иностранных авторов таких информационных баз данных как eLIBRARY, PubMed. Использованные источники были опубликованы с 2017 по 2026 года.

Никель является широко применяемым элементом в промышленности (металлургия, гальваника, производство батарей, катализаторов), при этом в виде катионов активно мигрирует в почве, воде и воздухе, накапливается в биологических средах и включается в пищеварительную систему при употреблении определенных продуктов [6-8]. Биогеохимические циклы никеля весьма сложны и зависят от его валентного состояния, комплексообразования, pH среды, присутствия конкурирующих ионов и органических лигандов [9]. В условиях плотно заселенных городов и активно развивающейся промышленности содержание никеля довольно часто превышает предельно допустимые концентрации (ПДК), регламентируемые национальными и международными стандартами, что формирует условия для продолжительного воздействия его различных концентраций на организм человека и экологическую систему [10; 11].

Токсичность никеля обусловлена его способностью проникать в биологические среды организма через желудочно-кишечный тракт, органы дыхания, и чрезкожно при контакте с никельсодержащими предметами [12]. При этом, попадая в сосудистую систему, он связывается с функциональными группами белков, альбумином, аминокислотами и полинуклеотидами, нарушая металло-лигандный гомеостаз клеток тканей. Токсичность и органоспецифичность эффектов никеля и его соединений варьируют в зависимости от химической формы (ионы Ni^{2+} , оксиды, карбонилы, комплексы) и способа проникновения

(пероральный, перкутанный, ингаляционный) [13; 14]. После попадания в организм, никель транспортируется альбумином и другими металлопротеинами плазмы крови [15]. Основными органами-мишенями являются почки, печень, лёгкие, а также сердечно-сосудистая и нервная системы, кроветворные органы [16; 17]. Почки подвергаются непосредственному нефротоксическому действию при его экскреции с мочой [18]. В этих условиях повреждается эпителий проксимальных канальцев, снижается реабсорбция глюкозы, аминокислот, белка, фосфатов и бикарбонатов. Никелевая интоксикация вызывает структурные и функциональные изменения, которые непосредственно отражаются на процессах фильтрации, реабсорбции и секреции в нефроне. Последствиями токсического влияния являются развитие процессов апоптоза и некроптоза клеток, воспаления и пролиферации интерстициальной ткани. Усугубляется фиброз почечной паренхимы, что сопровождается протеинурией и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – основного маркера нарушения функции почек [18]. Никель оказывает воздействие на подоциты – клетки, выстилающие капилляры клубочков и формирующие фильтрационный барьер. Повреждение подоцитов приводит к нарушению целостности фильтрующей мембраны, повышению её проницаемости и снижению уровня клубочковой фильтрации.

При токсическом воздействии никеля нарушается работа гепатоцитов, приводящая к гепатоцеллюлярной дисфункции [19-21]. Происходит накопление липидов в клетках и развивается жировая дистрофия, затрудняется отток из желчного пузыря. Кроме того, активируются ферменты системы цитохрома P450 в эндоплазматической сети (ЭПР), играющие роль в метаболизме и обезвреживании ксенобиотиков.

При ингаляционном воздействии никеля в лёгких формируются такие фиброзные изменения ткани типа как уплотнение и рубцевание эндотелия сосудов, развивается патологический синдром, называемый хронический бронхит [22; 23]. Особую тревожность вызывает тот факт, что у работников никелевых производств существенно повышается риск развития рака лёгких [24; 25].

Не отстает и сердечно-сосудистая система, которая также реагирует на интоксикацию никелем. Нарушается регуляция сосудистого тонуса, приводящая к эндотелиальной дисфункции, развитию артериальной гипертензии. Наблюдаются структурные изменения миокарда, кроме того, отмечаются и проаритмогенные эффекты, повышающие риск нарушений ритма сердца [26].

Со стороны нервной системы выявляется нейротоксичность, которая проявляется нарушением синтеза и обмена нейромедиаторов, что сопровождается когнитивными расстройствами: снижением памяти, внимания и скорости мышления. Также возникают психоэмоциональные нарушения, выраженные повышенной тревожностью и раздражительностью [27; 28].

Иммунная система при интоксикации никелем подвергается иммунотоксическому и иммуномодулирующему воздействию, в частности развиваются аллергические реакции, запускаются аутоиммунные процессы, изменяется цитокиновый профиль в пользу провоспалительных факторов, что в итоге приводит к дисрегуляции и развитию воспалительного ответа [29].

В эндокринной системе на фоне интоксиканта происходит сбой гормональной регуляции, отмечается дисфункция щитовидной железы, нарушается деятельность надпочечников и, соответственно, синтез кортикостероидов, что сопровождается изменением уровня эстрогенов и андрогенов [16]. В репродуктивной системе также наблюдается гонадотоксичность, в частности, повреждение половых желез и снижение фертильности [30; 31]. Экспериментально доказано проявление тератогенного эффекта, нарушающего эмбриональное развитие [32].

Выведение никеля осуществляется преимущественно через почки и кишечник, однако его часть длительно сохраняется в тканях, образуя депо [33].

Механизмы токсичности никеля реализуются посредством конкуренции с эссенциальными металлами (Fe, Zn, Cu) за места связывания в транспортных и каталитических белках, подавление активности ферментов, запуск программы апоптоза и некроптоза, изменения в эпигенетической регуляции и нарушении передачи клеточных сигналов.

Одним из основных эффектов токсического действия никеля является активация свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [34; 35]. Ионы Ni^{2+} катализируют образование активных форм кислорода (АФК) – супероксидного аниона ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильного радикала ($\cdot OH$), пероксинитрита ($ONOO^{\cdot-}$) реакциями Фентона и Хабера Вейса, а также посредством разобщения дыхательной цепи мито-

хондрий. Генерация АФК вызывает в мембранах окислительную модификацию полиненасыщенных жирных кислот, этерифицирующих фосфолипиды у второго углерода, что приводит к изменению их структуры и превращению в лизофосфолипиды. Отмечается накопление метаболита ПОЛ – малонового диальдегида (МДА), шиффовых оснований и других токсических продуктов. Данные процессы приводят к ряду негативных изменений, таких как нарушение проницаемости мембран клеток, изменение их текучести и гидрофобности, неадекватности функционирования ионселективных каналов и рецепторов, высвобождение цитохрома С, активации каспаз и целостности клеток.

На фоне окислительного стресса инактивируется антиоксидантная система (АОС), включающая ферментативные и неферментативные звенья. К основным ферментам относятся супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (САТ), глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатионтрансфераза и гемоксигеназа 1. Неферментативными компонентами в роли кофакторов выступают восстановленный глутатион (GSH), витамины Е и С, флавоноиды, мочевая кислота. При никелевой интоксикации происходят двухэтапные изменения в АОС: вначале наблюдается компенсаторное повышение ферментативной составляющей, а при длительном воздействии или высоких дозах резерв антиоксидантной защиты исчерпывается и снижается активность ферментов [36]. При этом увеличивается уровень маркеров окислительного стресса: МДА, карбонилированных белков, 8 гидрокси 2' дезоксигуанозина. Следовательно, нарушение равновесия между прооксидантами и антиоксидантами обуславливает патологический эффект никеля, как оксидативный и карбонильный стресс [36]. Возможно, что никель в условиях оксидативного стресса обеспечивает окислительную модификацию не только липидного компонента, но и апопротеина В100. Это является одной из причин нарушения взаимодействия специфических рецепторов ЛПНП с липопротеинами. Поэтому липопротеиновые частицы захватываются скавенджер-рецепторами макрофагов: моноцитами, сегментоядерными нейтрофилами. Обогащаясь холестерином, они превращаются в пенистые клетки, которые легко проникают через межклеточные щели в эндотелий сосудов, вызывая атерогенные изменения. Это является фактором более ускоренного развития атеросклероза и риска сердечно-сосудистых и других патологий.

На молекулярном уровне никель воздействует на экспрессию генов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, воспаление и апоптоз [37]. Через активацию транскрипционных факторов Nrf2 (NF E2 related factor 2), ядер-

ного фактора NF κ B (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells), AP 1 (activator protein 1) и HIF 1 α (hypoxia inducible factor 1 α) никель модулирует транскрипцию генов SOD1, CAT, GPX1, IL6, TNF α , регулятора апоптоза BCL2, BAX и др. Nrf2, связываясь с элементами ARE (antioxidant response element), индуцирует синтез ферментов детоксикации и антиоксидантов; NF κ B запускает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Длительное стимулирование этих путей провоцирует хроническое воспаление, фиброз и гибель клеток.

Значительную роль в токсичности никеля играет изменение метаболизма оксида азота (NO) и функции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [38]. Никель может конкурировать с Cu²⁺ и Zn²⁺ в активных центрах eNOS, снижая её активность. Кроме того, никель индуцирует экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в фагоцитирующих клетках, вследствие чего происходит избыточное образование NO, как активного радикала. Он, взаимодействуя с супероксидом, приводит к образованию высокореактивного пероксинитрита. В условиях никелевой интоксикации, образующиеся АФК, способны окислять тетрагидриобиптерин (BH4) – важный кофактор eNOS. В результате такого окисления происходит «разобщение» оксигеназного и редуктазного доменов фермента и фермент вместо NO начинает продуцировать супероксид анион радикал (O²⁻).

Уменьшение биодоступности NO для ГМК сосудов в сочетании с накоплением пероксинитрита (ONOO⁻) приводит к развитию не только эндотелиальной дисфункции, но и повреждению ДНК. При этом нарушается вазодилатация, повышается адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке, активация тромбоцитов, их агрегация и развитие протромботических факторов. Эти изменения формируют предпосылки для возникновения артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемических повреждений тканей.

Эндотелиальная дисфункция неразрывно связана с изменениями липидного обмена и процессами атерогенеза. Никелевая интоксикация способствует повышению уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), их окислительной модификации, в результате чего они становятся более атерогенными [39]. Интоксикационный синдром активирует экспрессию молекул адгезии (VCAM 1, ICAM 1) и хемокинов (MCP 1), что способствует привлечению моноцитов в субэндотелиальное пространство. Под воздействием никеля усиливается пролиферация гладкомышечных клеток и активируется синтез коллагена 2 типа, что приводит к структурным изменениям в сосудистой стенке. Никелевая интоксикация нарушает механизм взаимодействия ЛПНП со

своими собственными рецепторами вследствие нарушения аффинности липопротеинов, что способствует обратному транспорту холестерина в кровь.

Таким образом, формируется определенный каскад патологических процессов от окислительного стресса через эндотелиальную дисфункцию, развитие атерогенеза, завершающийся ишемическими нарушениями.

Кардиоренальная система особенно уязвима и проявляет высокую чувствительность к никелевой интоксикации [26]. Сердечно-сосудистые эффекты претерпевают значимые нарушения, такие как ремоделирование миокарда, выражающиеся в гипертрофии и фиброзе, что обусловлено активацией трансформирующего фактора роста (TGF β), ангиотензина II и окислительного стресса [40]. В тоже время происходит нарушение электрической стабильности сердечной деятельности (удлинение QT, аритмии), что связано с дисбалансом K⁺/Na⁺ ионселективных каналов и нарушениями гомеостаза кальция (Ca²⁺). Помимо этого никель способствует развитию ишемической болезни сердца (ИБС) через последовательный каскад патологических процессов, включая эндотелиальную дисфункцию, атеросклероз и тромбоз.

При никелевой интоксикации почки подвергаются прямому нефротоксическому воздействию, что приводит к ряду патологических изменений в нефроне [41]. Прежде всего, страдает эпителий проксимальных канальцев, нарушается реабсорбция глюкозы, аминокислот и белков. Впоследствии развиваются процессы апоптоза и некроптоза клеток почек. Одновременно инициируются воспалительные процессы в интерстиции и формируется фиброз, способствующий ХБП. Основные механизмы этих нарушений связаны с активацией транскрипционных факторов: ядерного - NF κ B и трансформирующего фактора роста бета (TGF β).

В совокупности повреждающих факторов, никель провоцирует окислительное повреждение митохондрий, что приводит к снижению синтеза АТФ и, соответственно, к энергетическому дефициту в почечных клетках [41]. На клиническом уровне это проявляется падением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурией [42]. Совокупность данных нарушений способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП).

Взаимодействие сердечно-сосудистой и почечной систем при отравлении никелем реализуется через несколько интегративных механизмов. Важнейшую роль играют нейрогуморальные сигнальные пути: ренин ангиотензин альдостероновая (РААС) и симпатoadреналовая системы. Эти

патогенетические механизмы дополняются развитием окислительного и системного воспалительного стресса. В совокупности эти процессы формируют так называемый кардиоренальный синдром – патологическое состояние, при котором дисфункция одной системы сердечно-сосудистой или почечной, находится во взаимосвязи. При этом создается порочный круг взаимоотяготящих нарушений.

ПОЛ является основным патогенетическим звеном негативного влияния никеля на молекулярную структуру клеточных мембран и активность мембрано-зависимых функций клеток [43]. Нарушается липофильность фосфолипидного слоя клеточных мембран, активность структурных и функциональных белков, в частности АТФ-аз, что сопровождается недостаточной функцией ион-зависимых селективных транспортных систем. Никель активирует канцерогенные и мутагенные свойства, обладая эмбрио- и канцерогенной активностью. Активируя процессы ПОЛ, никель вмешивается в образование NO как основного вазодилататора, что сопровождается гемодинамическими нарушениями, повышением артериального давления и снижением уровня СКФ. Никель, как и свинец, и кадмий, внесён в список поливалентных и особо токсичных веществ, представляя серьёзную угрозу для здоровья человека.

Таким образом, превышение уровня ПДК соединений никеля оказывает многостороннее токсическое воздействие на организм человека. Окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, развитие гипертензионного синдрома, нарушение нейрогуморальных регуляторов являются патогенетическими звеньями развития патологии висцеральных систем, включая почки, печень и деятельность миокарда.

Коррекция никелевой интоксикации с помощью антиоксидантов основана на восстановлении баланса между прооксидантными и антиоксидантными системами организма. Суть такого подхода состоит в том, чтобы компенсировать избыточную активацию свободнорадикальных процессов, вызванных ионами Ni^{2+} , и поддержать эндогенные защитные механизмы. В научной литературе описан ряд эффективных соединений и их дозировок, каждый из которых действует через собственные молекулярные мишени.

Применение селена усиливает активность ключевых антиоксидантных ферментов: глутатионпероксидазы (GPx) и тиоредоксинредуктазы, что способствует нейтрализации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижению окислительного повреждения клеток. Кроме того, селен стимулирует иммунный ответ и уменьшает накопление никеля в тканях, тем самым снижая его нефро- и кардиотоксические эффекты [44].

Витамин Е (α -токоферол) выступает прямым гасителем липидных радикалов в ЛПНП. Он встраивается в гидрофобное ядро липопротеинов, защищая их от окислительной модификации и стабилизируя их структуру. Клинически это проявляется снижением уровня малонового диальдегида (МДА) – маркера ПОЛ, что подтверждается снижением уровня окислительного стресса [45].

Витамин С выполняет несколько взаимосвязанных функций: участвует в регенерации окисленной формы витамина Е в восстановленную, возвращая ему антиоксидантную активность [46]. Альфа-токоферол нейтрализует водорастворимые активные формы кислорода (АФК), такие как супероксидный анион и пероксинитрит; усиливает экскрецию никеля, способствуя его выведению из организма. Благодаря этим свойствам витамин С усиливает общую антиоксидантную защиту и снижает токсическую нагрузку тяжёлым металлом.

N ацетилцистеин (NAC) в дозировке 600-1200 мг/сут служит биохимическим предшественником глутатиона (GSH) – ключевого внутриклеточного антиоксиданта [47]. NAC восстанавливает тиоловые группы белков, повреждённые окислительным стрессом, и тем самым поддерживает редокс гомеостаз. Его применение снижает окислительное повреждение ДНК, липидов и белков, а также улучшает детоксикационные функции печени и почек.

Флавоноиды (кверцетин, рутин) в дозе 100-300 мг/сут обладают двойным механизмом действия: во-первых, они хелатируют ионы Ni^{2+} , образуя с ними комплексы и ограничивая их биодоступность и токсичность; во-вторых, ингибируют NADPH-оксидазу – фермент, генерирующий супероксидные радикалы [48]. Кроме того, флавоноиды активируют транскрипционный фактор Nrf2, который запускает экспрессию множества антиоксидантных и детоксицирующих ферментов, включая GPx, глутатион S трансферазу и гемоксигеназу 1.

Полифенолы (ресвератрол, экстракты зелёного чая) воздействуют на воспалительные сигнальные пути. Они подавляют активацию NF- κ B – ключевого регулятора экспрессии провоспалительных генов [48]. В результате снижается синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли- α (TNF α), что уменьшает воспаление и окислительный стресс в тканях. Полифенолы также обладают прямым антиоксидантным действием, улавливая электроны свободных радикалов и хелатируя ионы металлов.

Глутатион, применяемый внутривенно или перорально в липосомальной форме, обеспечивает

лучшую биодоступность к глутатион пероксидазе. Как прямой антиоксидант, он нейтрализует АФК и пероксиды, а в качестве кофактора GPx участвует в обезвреживании гидроперекисей липидов. Глутатион, будучи кофактором глутатион-зависимых ферментов, способствует детоксикации ксенобиотиков и ионов тяжёлых металлов, образуя с ними конъюгаты, экскретируемые через билиарный тракт [44].

Цинк в дозе 15-30 мг/сут конкурирует с никелем за связывание с транспортными белками и металлосвязывающими участками ферментов, тем самым ограничивая поглощение и распределение Ni^{2+} в тканях [44]. Он восстанавливает активность металлоэнзимов, в том числе, содержащих цинк в активном центре, поддерживает барьерную функцию кишечного эпителия, снижая транслокацию никеля из просвета кишечника в кровотоки.

Магний (200-400 мг/сут) участвует в стабилизации клеточных мембран и энергетическом обмене, поскольку является кофактором множества АТФ-зависимых ферментов. Он ослабляет прооксидантные эффекты никеля, поддерживает электролитный баланс и нормальную сократительную функцию миокарда, а также модулирует активность ионных каналов, снижая риск аритмий и сосудистого спазма.

В совокупности применяемые средства воздействуют через ряд взаимосвязанных механизмов, обеспечивающих комплексную защиту от токсического действия никеля. Прежде всего, они способны связывать ионы Ni^{2+} с лигандами, образуя с ними стабильные комплексы, что существенно ограничивает биодоступность металла и его участие в патологических реакциях. Одновременно осуществляется нейтрализация свободных радикалов – активных форм кислорода и органических радикалов, – что прерывает цепные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и предотвращает повреждение клеточных мембран.

Не менее значим механизм восстановления пула эндогенных неферментных антиоксидантов: поддерживается уровень восстановленного глутатиона, а также витаминов Е и С, которые не только непосредственно гасят радикалы, но и регенерируют друг друга, продлевая антиоксидантную защиту. Кроме того, ряд соединений подавляет ключевые провоспалительные сигнальные пути, в частности, ингибирует активацию транскрипционного ядерного фактора NF- κ B, снижает экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и провоспалительного цитокина iL-6 и TNF α , что уменьшает воспалительный компонент окислительного стресса.

Наконец, некоторые агенты активируют защитные транскрипционные программы через фактор Nrf2, который запускает экспрессию генов антиоксидантных и детоксицирующих ферментов, включая глутатионпероксидазу (GPx) и тиоредоксинредуктазу. Это усиливает собственную антиоксидантную мощь клетки, повышает её устойчивость к токсическим воздействиям и способствует восстановлению гомеостаза. Таким образом, сочетание данных механизмов создаёт многоуровневую систему противодействия никелевой интоксикации.

Конечная цель такой антиоксидантной терапии – это снизить уровень окислительного стресса, восстановить NO-зависимую функцию эндотелия, уменьшить накопление никеля в органах-мишенях: в почках и миокарде, предотвратить или замедлить развитие органной дисфункции и улучшить прогноз жизнедеятельности у пациентов с никелевой интоксикацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ионы никеля и его соединения, попадая в биологически среды организма перорально, перкутанно и ингаляционным путём, обладают способностью накопления в клетках органов, реализуя токсический эффект. Патогенетическим механизмом является активация процессов свободнорадикального окисления, негативно влияющих на структуру фосфолипидов клеточных мембран и функцию органа. В этих условиях развивается определенная последовательность реакций, повреждающих структуру и функцию почек, печени и миокарда. Этот токсический процесс вовлекает нарушения иммунобиологических свойств организма, транскрипцию генов ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода. Следовательно, попадание никеля в организм человека и животных проявляет многоступенчатое токсическое воздействие: развитие оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, окислительной модификации атерогенных ЛПНП, активацию процесса атерогенеза, нарушение эндогенных нейрогуморальных регуляторов и патологии клеток висцеральных систем: почек, печени и миокарда.

ПОЛ является основным патогенетическим звеном негативного влияния никеля на молекулярную структуру клеточных мембран и активность мембрано-зависимых функций клеток. Нарушается липофильность фосфолипидного слоя клеточных мембран, активность структурных и функциональных белков, в частности АТФ-аз, что сопровождается недостаточной функцией ионзависимых селективных транспортных систем. Никель активирует канцерогенные и мутагенные свойства, обладая эмбрио- и канцерогенной активностью. Активируя процессы

ПОЛ, никель вмешивается в образовании NO как основного вазодилататора. Это сопровождается гемодинамическими нарушениями, повышением артериального давления и снижением уровня СКФ. Никель, как и свинец, и кадмий, внесён в список поливалентных и особо токсичных веществ, представляя серьезную угрозу для здоровья человека.

Таким образом, превышение уровня ПДК соединений никеля оказывает многостороннее токсическое воздействие на организм человека. Окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение нейрогуморальных регуляторов являются патогенетическими звеньями развития патологии внутренних органов, в том числе дисфункции почек, формирование гипертензионного синдрома и патологии висцеральных систем, включая печень и деятельность миокарда.

Для коррекции дисбаланса окислительно-восстановительных процессов авторы рекомендуют применение различных антиоксидантов. В литературе представлен ряд соединений, оказывающих эффективное действие, используя определённые молекулярные мишени. Описана способность селена в дозе 50-100 мкг/сут активировать ключевые антиоксидантные ферменты: глутатионпероксидазу и тироксинредуктазу, нейтрализующих интенсивность оксидативного стресса. Одновременно данный антиоксидант снижает накопление никеля в тканях, понижая степень нефро- и кардиотоксичности. Ряд витаминов – α -токоферол и аскорбиновая кислота обладают способностью нейтрализации АФК и защищая при этом окислительную модификацию ЛПНП, как источников атерогенеза. Позитивными эффектами обладает N-ацетилцистеин, являющийся предшественником восстановленного глутатиона. Флавоноиды подавляют активность НАДФН-оксидазы, генерирующей АРК. Полифенолы улавливают свободные радикалы. Цинк в дозе 15-30 мг/сут конкурирует с никелем за взаимодействия с транспортными белками. Ионы магния участвуют в стабилизации клеточных мембран и выполняют роль кофактора АТФ-аз.

Важно отметить активацию процесса транскрипции генов антиоксидантных и ферментов детоксикации с участием фактора Nrf2. Все описанные в научной литературе антиоксидантные представители снижают уровень окислительного стресса, восстанавливают NO-зависимую функцию эндотелия, снижают накопление никеля в тканях и тормозят развитие органной дисфункции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levická J., Orliková M. The Toxic Legacy of Nickel Production and Its Impact on Environmental Health: A Case Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(12):1641. doi:10.3390/ijerph21121641.
2. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M. S., Catalano A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):679. doi:10.3390/ijerph17030679.
3. Rizwan M., Usman K., Alsafran M. Ecological impacts and potential hazards of nickel on soil microbes, plants, and human health. *Chemosphere*. 2024;357:142028. doi:10.1016/j.chemosphere.2024.142028.
4. Das K. K., Reddy R. C., Bagoji I.B., Das S., Bagali S., Mullur L., Khodnapur J. P., Biradar M. S. Primary concept of nickel toxicity - an overview. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(2):141-152. doi:10.1515/jbcpp-2017-0171.
5. Mania M., Rebeniak M., Postupolski J. Food as a source of exposure to nickel. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2019;70(4):393-399. doi:10.32394/rpzh.2019.0090.
6. Guo H., Deng H., Liu H., Jian Z., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X., Zhao L. Nickel carcinogenesis mechanism: cell cycle dysregulation. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(5):4893-4901. doi:10.1007/s11356-020-11764-2.
7. Song X., Fiati Kenston S. S., Kong L., Zhao J. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. *Toxicology*. 2017;392:47-54. doi:10.1016/j.tox.2017.10.006.
8. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M. S., Catalano A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):679. doi:10.3390/ijerph17030679.
9. Paul A. L. D., Isnard S., Wawryk C. M., Erskine P. D., Echevarria G., Baker A. J. M., Kirby J. K., van der Ent A. Intensive cycling of nickel in a New Caledonian forest dominated by hyperaccumulator trees. *Plant J*. 2021;107(4):1040-1055. doi:10.1111/tj.15362.
10. Lukin, S. V. Monitoring of Chrome and Nickel Contents in Agroecosystems of the Central Chernozem Region of Russia. *Dokl. Earth Sc*. 2024;17:1399-1404. doi:10.1134/S1028334X24601883
11. Wu B., Liu Y., Zhen J., Mou P., Li J., Xu Z., Song B. Protective effect of methionine on the intestinal oxidative stress and microbiota change induced by nickel. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;244:114037. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.114037.

12. Сопич С. Д., Горбовец Е. Л. Влияние никеля на живые организмы. Юный ученый. 2026;1(97):69-73. URL: <https://moluch.ru/young/archive/97/5312>.
13. Dudek-Adamska D., Lech T., Konopka T., Kościelniak P. Nickel Content in Human Internal Organs. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(6):2138-2144. doi:10.1007/s12011-020-02347-w.
14. Emeninwa C. O., Apiamu A., Asagba S. O. Gastrointestinal-Ocular Toxicity Following Systematic Ingestion of Nickel-Cadmium Contaminated Water in Wistar Rats Demonstrates Possible Health Complications Characterized by Oxidative Stress, Inflammatory and Histological Changes. *Biol Trace Elem Res*. 2025;203(12):6028-6043. doi:10.1007/s12011-025-04622-0.
15. Parveen S., Rizvi A., Naseem I. Vitamin C prevents nickel accumulation in rat brain through affecting its transport via serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025;777:152314. doi:10.1016/j.bbrc.2025.152314.
16. Yang J., Ma Z. Research progress on the effects of nickel on hormone secretion in the endocrine axis and on target organs. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;213:112034. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112034.
17. Denkhaus E., Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity, Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2002;42(1):35-56.
18. Nan Y., Yang J., Ma L., Jin L., Bai Y. Associations of nickel exposure and kidney function in U.S. adults, NHANES 2017-2018. *J Trace Elem Med Biol*. 2022;74:127065. doi:10.1016/j.jtemb.2022.127065.
19. Renu K., Chakraborty R., Myakala H., Koti R., Famurewa A.C., Madhyastha H., Vellingiri B., George A., Valsala Gopalakrishnan A. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) - induced hepatotoxicity - A review. *Chemosphere*. 2021;271:129735. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.129735.
20. Teschke R. Aluminum, Arsenic, Beryllium, Cadmium, Chromium, Cobalt, Copper, Iron, Lead, Mercury, Molybdenum, Nickel, Platinum, Thallium, Titanium, Vanadium, and Zinc: Molecular Aspects in Experimental Liver Injury. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12213. doi:10.3390/ijms232012213.
21. Liu Q., Sun Y., Zhu Y., Qiao S., Cai J., Zhang Z. Melatonin relieves liver fibrosis induced by Txnrd3 knockdown and nickel exposure via IRE1/NF- κ B/NLRP3 and PERK/TGF- β 1 axis activation. *Life Sci*. 2022;301:120622. doi:10.1016/j.lfs.2022.120622.
22. Cao D.J., Aldy K., Hsu S., McGettrick M., Verbeck G., De Silva I., Feng S. Y. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol*. 2020;16(3):295-310. doi:10.1007/s13181-020-00772-w.
23. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M. S., Catalano A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):679. doi:10.3390/ijerph17030679.
24. Fidan E. B., Bali E. B., Apaydin F. G. Comparative study of nickel oxide and nickel oxide nanoparticles on oxidative damage, apoptosis and histopathological alterations in rat lung tissues. *J Trace Elem Med Biol*. 2024;83:127379. doi:10.1016/j.jtemb.2023.127379.
25. Son Y. O. Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Carcinogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(7):1015-1023. doi:10.2174/1871530319666191125112728.
26. Joghataie P., Habibi Z., Bahrampour A., Danjeh M., Molaee P., Yousefi Chermehini N., Forouzin S., Zamanifard S., Nikdoust F. Nickel-induced cardiotoxicity: immunopathogenesis, thromboinflammation, and a targeted nanotherapeutic strategy. *Int Immunopharmacol*. 2026;170:116091. doi:10.1016/j.intimp.2025.116091.
27. Song X., Fiati Kenston S. S., Kong L., Zhao J. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. *Toxicology*. 2017;392:47-54. doi:10.1016/j.tox.2017.10.006.
28. Shen Y., Cao K., Zhang W., Chen C., Gao C., Wang J., Xin T., Li C., Tang S., Pei X., Li D. Investigating Nickel-Induced Neurotoxicity: Associations with Gut Microbiota Dysbiosis and Ferroptosis. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(12):1478. doi:10.3390/antiox14121478.
29. Wang C., Zhang R., Wei X., Lv M., Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol*. 2020;145:187-241. doi:10.1016/bs.ai.2019.11.007.
30. Singh M., Verma Y., Rana S. V. Potential toxicity of nickel nano and microparticles on the reproductive system of female rats: A comparative time-dependent study. *Toxicol Ind Health*. 2022;38(4):234-247. doi:10.1177/07482337221074762.
31. Kong L., Dong J., Lu W., Wu Y., Liu L., Tang M. Exposure effects of inhaled nickel nanoparticles on the male reproductive system via mitochondria damage. *NanoImpact*. 2021;23:100350. doi:10.1016/j.impact.2021.100350.
32. Dasharathy S., Arjunan S., Maliyur Basavaraju A., Murugasen V., Ramachandran S., Keshav R., Murugan R. Mutagenic, Carcinogenic, and Teratogenic Effect of Heavy Metals. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:8011953. doi:10.1155/2022/8011953.

33. Khalaf E. M., Taherian M., Almalki S. G., Asban P., Kareem A. K., Alhachami F. R., Almulla A. F., Romero-Parra R. M., Jawhar Z. H., Kiani F., Noroozi Manesh I., Mohammadi M. J. Relationship between exposure to heavy metals on the increased health risk and carcinogenicity of urinary tract (kidney and bladder). *Rev Environ Health*. 2023;39(3):539-549. doi:10.1515/reveh-2022-0245.
34. Das S., Reddy R. C., Chadchan K. S., Patil A. J., Biradar M. S., Das K. K. Nickel and Oxidative Stress: Cell Signaling Mechanisms and Protective Role of Vitamin C. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(7):1024-1031. doi:10.2174/1871530319666191205122249.
35. Gajewska E., Witusińska A., Bernat P. Nickel-induced oxidative stress and phospholipid remodeling in cucumber leaves. *Plant Sci*. 2024;348:112229. doi:10.1016/j.plantsci.2024.112229.
36. El-Amier Y., Elhindi K., El-Hendawy S., Al-Rashed S., Abd-ElGawad A. Antioxidant System and Biomolecules Alteration in *Pisum sativum* under Heavy Metal Stress and Possible Alleviation by 5-Aminolevulinic Acid. *Molecules*. 2019;24(22):4194. doi:10.3390/molecules24224194.
37. Bonaventura R., Costa C., Deidda I., Zito F., Russo R. Gene Expression Analysis of the Stress Response to Lithium, Nickel, and Zinc in *Paracentrotus lividus* Embryos. *Toxics*. 2022;10(6):325. doi:10.3390/toxics10060325.
38. Germande O., Ducret T., Quignard J. F., Deweirdt J., Freund-Michel V., Errera M. H., Cardouat G., Vacher P., Muller B., Berger P., Guibert C., Baudrimont M., Baudrimont I. NiONP-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Impairment in an In Vitro Pulmonary Vascular Cell Model Mimicking Endothelial Dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):847. doi:10.3390/antiox11050847.
39. Germande O., Baudrimont M., Beauvils F., Freund-Michel V., Ducret T., Quignard J. F., Errera M. H., Lacomme S., Gontier E., Mornet S., Bejko M., Muller B., Marthan R., Guibert C., Deweirdt J., Baudrimont I. NiONPs-induced alteration in calcium signaling and mitochondrial function in pulmonary artery endothelial cells involves oxidative stress and TRPV4 channels disruption. *Nanotoxicology*. 2022;16(1):29-51. doi:10.1080/17435390.2022.2030821.
40. Li W., Zhou J., Boon D., Fan T., Anneser E., Goodman J.E., Prueitt R. L. Nickel in ambient particulate matter and respiratory or cardiovascular outcomes: A critical review. *Environ Pollut*. 2024;347:123442. doi:10.1016/j.envpol.2024.123442.
41. Yang Q., Zuo Z., Zeng Y., Ouyang Y., Cui H., Deng H., Zhu Y., Deng J., Geng Y., Ouyang P., Lai W., Du Z., Ni X., Yin H., Fang J., Guo H. Autophagy-mediated ferroptosis involved in nickel-induced nephrotoxicity in the mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;259:115049. doi:10.1016/j.ecoenv.2023.115049.
42. Du G., Song X., Zhou F., Ouyang L., Li Q., Ruan S., Yang S., Rao S., Wan X., Xie J., Feng C., Fan G. Association between multiple metal(loid)s exposure and renal function: a cross-sectional study from southeastern China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(41):94552-94564. doi:10.1007/s11356-023-29001-x.
43. Das S., Reddy R. C., Chadchan K. S., Patil A. J., Biradar M. S., Das K. K. Nickel and Oxidative Stress: Cell Signaling Mechanisms and Protective Role of Vitamin C. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(7):1024-1031. doi:10.2174/1871530319666191205122249.
44. Salah I., Adjroud O., Elwej A. Protective Effects of Selenium and Zinc Against Nickel Chloride-Induced Hormonal Changes and Oxidative Damage in Thyroid of Pregnant Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(5):2183-2194. doi:10.1007/s12011-021-02815-x.
45. Rao M. V., Chawla S. L., Sharma S. R. Protective role of vitamin E on nickel and/or chromium induced oxidative stress in the mouse ovary. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(6):1368-71. doi:10.1016/j.fct.2009.03.018.
46. Parveen S., Rizvi A., Naseem I. Vitamin C prevents nickel accumulation in rat brain through affecting its transport via serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025;777:152314. doi:10.1016/j.bbrc.2025.152314.
47. Zeng Y., Yang Q., Ouyang Y., Lou Y., Cui H., Deng H., Zhu Y., Geng Y., Ouyang P., Chen L., Zuo Z., Fang J., Guo H. Nickel induces blood-testis barrier damage through ROS-mediated p38 MAPK pathways in mice. *Redox Biol*. 2023;67:102886. doi:10.1016/j.redox.2023.102886.
48. Wani S. A., Khan L. A., Basir S. F. Quercetin and resveratrol ameliorate nickel-mediated hypercontraction in isolated Wistar rat aorta. *J Smooth Muscle Res*. 2022;58:89-105. doi:10.1540/jsmr.58.89.

REFERENCES

1. Levická J., Orliková M. The Toxic Legacy of Nickel Production and Its Impact on Environmental Health: A Case Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(12):1641. doi:10.3390/ijerph21121641.
2. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M. S., Catalano A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):679. doi:10.3390/ijerph17030679.

3. Rizwan M., Usman K., Alsafran M. Ecological impacts and potential hazards of nickel on soil microbes, plants, and human health. *Chemosphere*. 2024;357:142028. doi:10.1016/j.chemosphere.2024.142028.
4. Das K. K., Reddy R. C., Bagoji I.B., Das S., Bagali S., Mullur L., Khodnapur J. P., Biradar M. S. Primary concept of nickel toxicity - an overview. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(2):141-152. doi:10.1515/jbcp-2017-0171.
5. Mania M., Rebeniak M., Postupolski J. Food as a source of exposure to nickel. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2019;70(4):393-399. doi:10.32394/rpzh.2019.0090.
6. Guo H., Deng H., Liu H., Jian Z., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X., Zhao L. Nickel carcinogenesis mechanism: cell cycle dysregulation. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(5):4893-4901. doi:10.1007/s11356-020-11764-2.
7. Song X., Fiati Kenston S. S., Kong L., Zhao J. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. *Toxicology*. 2017;392:47-54. doi:10.1016/j.tox.2017.10.006.
8. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M. S., Catalano A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):679. doi:10.3390/ijerph17030679.
9. Paul A. L. D., Isnard S., Wawryk C. M., Erskine P. D., Echevarria G., Baker A. J. M., Kirby J. K., van der Ent A. Intensive cycling of nickel in a New Caledonian forest dominated by hyperaccumulator trees. *Plant J.* 2021;107(4):1040-1055. doi:10.1111/tjp.15362.
10. Lukin, S. V. Monitoring of Chrome and Nickel Contents in Agroecosystems of the Central Chernozem Region of Russia. *Dokl. Earth Sc.* 2024;17:1399-1404. doi:10.1134/S1028334X24601883
11. Wu B., Liu Y., Zhen J., Mou P., Li J., Xu Z., Song B. Protective effect of methionine on the intestinal oxidative stress and microbiota change induced by nickel. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;244:114037. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.114037.
12. Sopich S. D., Gorbovets E. L. The influence of nickel on living organisms. *Young scientist*. 2026;1(97):69-73. URL: <https://moluch.ru/young/archive/97/5312>. (In Russ.).
13. Dudek-Adamska D., Lech T., Konopka T., Kościelniak P. Nickel Content in Human Internal Organs. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(6):2138-2144. doi:10.1007/s12011-020-02347-w.
14. Emeninwa C. O., Apiamu A., Asagba S. O. Gastrointestinal-Ocular Toxicity Following Systematic Ingestion of Nickel-Cadmium Contaminated Water in Wistar Rats Demonstrates Possible Health Complications Characterized by Oxidative Stress, Inflammatory and Histological Changes. *Biol Trace Elem Res.* 2025;203(12):6028-6043. doi:10.1007/s12011-025-04622-0.
15. Parveen S., Rizvi A., Naseem I. Vitamin C prevents nickel accumulation in rat brain through affecting its transport via serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2025;777:152314. doi:10.1016/j.bbrc.2025.152314.
16. Yang J., Ma Z. Research progress on the effects of nickel on hormone secretion in the endocrine axis and on target organs. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021;213:112034. doi:10.1016/j.ecoenv.2021.112034.
17. Denkhau E., Salnikow K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2002;42(1):35-56.
18. Nan Y., Yang J., Ma L., Jin L., Bai Y. Associations of nickel exposure and kidney function in U.S. adults, NHANES 2017-2018. *J Trace Elem Med Biol.* 2022;74:127065. doi:10.1016/j.jtemb.2022.127065.
19. Renu K., Chakraborty R., Myakala H., Koti R., Famurewa A.C., Madhyastha H., Vellingiri B., George A., Valsala Gopalakrishnan A. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) - induced hepatotoxicity - A review. *Chemosphere*. 2021;271:129735. doi:10.1016/j.chemosphere.2021.129735.
20. Teschke R. Aluminum, Arsenic, Beryllium, Cadmium, Chromium, Cobalt, Copper, Iron, Lead, Mercury, Molybdenum, Nickel, Platinum, Thallium, Titanium, Vanadium, and Zinc: Molecular Aspects in Experimental Liver Injury. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12213. doi:10.3390/ijms232012213.
21. Liu Q., Sun Y., Zhu Y., Qiao S., Cai J., Zhang Z. Melatonin relieves liver fibrosis induced by Txnrd3 knockdown and nickel exposure via IRE1/NF- κ B/NLRP3 and PERK/TGF- β 1 axis activation. *Life Sci.* 2022;301:120622. doi:10.1016/j.lfs.2022.120622.
22. Cao D. J., Aldy K., Hsu S., McGetrick M., Verbeck G., De Silva I., Feng S. Y. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol.* 2020;16(3):295-310. doi:10.1007/s13181-020-00772-w.
23. Genchi G., Carocci A., Lauria G., Sinicropi M. S., Catalano A. Nickel: Human Health and Environmental Toxicology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):679. doi:10.3390/ijerph17030679.
24. Fidan E. B., Bali E. B., Apaydin F. G. Comparative study of nickel oxide and nickel oxide nanoparticles on oxidative damage, apoptosis

- and histopathological alterations in rat lung tissues. *J Trace Elem Med Biol.* 2024;83:127379. doi:10.1016/j.jtemb.2023.127379.
25. Son Y. O. Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Carcinogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(7):1015-1023. doi:10.2174/1871530319666191125112728.
26. Joghataie P., Habibi Z., Bahrapour A., Danjeh M., Molaee P., Yousefi Chermehini N., Forouzin S., Zamanifard S., Nikdoust F. Nickel-induced cardiotoxicity: immunopathogenesis, thromboinflammation, and a targeted nanotherapeutic strategy. *Int Immunopharmacol.* 2026;170:116091. doi:10.1016/j.intimp.2025.116091.
27. Song X., Fiati Kenston S. S., Kong L., Zhao J. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. *Toxicology.* 2017;392:47-54. doi:10.1016/j.tox.2017.10.006.
28. Shen Y., Cao K., Zhang W., Chen C., Gao C., Wang J., Xin T., Li C., Tang S., Pei X., Li D. Investigating Nickel-Induced Neurotoxicity: Associations with Gut Microbiota Dysbiosis and Ferroptosis. *Antioxidants (Basel).* 2025;14(12):1478. doi:10.3390/antiox14121478.
29. Wang C., Zhang R., Wei X., Lv M., Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol.* 2020;145:187-241. doi:10.1016/bs.ai.2019.11.007.
30. Singh M., Verma Y., Rana S. V. Potential toxicity of nickel nano and microparticles on the reproductive system of female rats: A comparative time-dependent study. *Toxicol Ind Health.* 2022;38(4):234-247. doi:10.1177/07482337221074762.
31. Kong L., Dong J., Lu W., Wu Y., Liu L., Tang M. Exposure effects of inhaled nickel nanoparticles on the male reproductive system via mitochondria damage. *NanoImpact.* 2021;23:100350. doi:10.1016/j.impact.2021.100350.
32. Dasharathy S., Arjunan S., Maliyur Basavaraju A., Murugasen V., Ramachandran S., Keshav R., Murugan R. Mutagenic, Carcinogenic, and Teratogenic Effect of Heavy Metals. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:8011953. doi:10.1155/2022/8011953.
33. Khalaf E. M., Taherian M., Almalki S. G., Asban P., Kareem A. K., Alhachami F. R., Almulla A. F., Romero-Parra R. M., Jawhar Z. H., Kiani F., Noroozi Manesh I., Mohammadi M. J. Relationship between exposure to heavy metals on the increased health risk and carcinogenicity of urinary tract (kidney and bladder). *Rev Environ Health.* 2023;39(3):539-549. doi:10.1515/reveh-2022-0245.
34. Das S., Reddy R. C., Chadchan K. S., Patil A. J., Biradar M. S., Das K. K. Nickel and Oxidative Stress: Cell Signaling Mechanisms and Protective Role of Vitamin C. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(7):1024-1031. doi:10.2174/1871530319666191205122249.
35. Gajewska E., Witusińska A., Bernat P. Nickel-induced oxidative stress and phospholipid remodeling in cucumber leaves. *Plant Sci.* 2024;348:112229. doi:10.1016/j.plantsci.2024.112229.
36. El-Amier Y., Elhindi K., El-Hendawy S., Al-Rashed S., Abd-ElGawad A. Antioxidant System and Biomolecules Alteration in *Pisum sativum* under Heavy Metal Stress and Possible Alleviation by 5-Aminolevulinic Acid. *Molecules.* 2019;24(22):4194. doi:10.3390/molecules24224194.
37. Bonaventura R., Costa C., Deidda I., Zito F., Russo R. Gene Expression Analysis of the Stress Response to Lithium, Nickel, and Zinc in *Paracentrotus lividus* Embryos. *Toxics.* 2022;10(6):325. doi:10.3390/toxics10060325.
38. Germande O., Ducret T., Quignard J. F., Deweirdt J., Freund-Michel V., Errera M. H., Cardouat G., Vacher P., Muller B., Berger P., Guibert C., Baudrimont M., Baudrimont I. NiONP-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Impairment in an In Vitro Pulmonary Vascular Cell Model Mimicking Endothelial Dysfunction. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):847. doi:10.3390/antiox11050847.
39. Germande O., Baudrimont M., Beaufils F., Freund-Michel V., Ducret T., Quignard J. F., Errera M. H., Lacomme S., Gontier E., Mornet S., Bejko M., Muller B., Marthan R., Guibert C., Deweirdt J., Baudrimont I. NiONPs-induced alteration in calcium signaling and mitochondrial function in pulmonary artery endothelial cells involves oxidative stress and TRPV4 channels disruption. *Nanotoxicology.* 2022;16(1):29-51. doi:10.1080/17435390.2022.2030821.
40. Li W., Zhou J., Boon D., Fan T., Anneser E., Goodman J.E., Prueitt R. L. Nickel in ambient particulate matter and respiratory or cardiovascular outcomes: A critical review. *Environ Pollut.* 2024;347:123442. doi:10.1016/j.envpol.2024.123442.
41. Yang Q., Zuo Z., Zeng Y., Ouyang Y., Cui H., Deng H., Zhu Y., Deng J., Geng Y., Ouyang P., Lai W., Du Z., Ni X., Yin H., Fang J., Guo H. Autophagy-mediated ferroptosis involved in nickel-induced nephrotoxicity in the mice. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;259:115049. doi:10.1016/j.ecoenv.2023.115049.
42. Du G., Song X., Zhou F., Ouyang L., Li Q., Ruan S., Yang S., Rao S., Wan X., Xie J., Feng C., Fan G. Association between multiple metal(loid)s exposure and renal function: a cross-sectional study from southeastern China. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2023;30(41):94552-94564. doi:10.1007/s11356-023-29001-x.
43. Das S., Reddy R. C., Chadchan K. S., Patil A. J., Biradar M. S., Das K. K. Nickel and Oxidative

Stress: Cell Signaling Mechanisms and Protective Role of Vitamin C. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(7):1024-1031. doi:10.2174/1871530319666191205122249.

44. Salah I., Adjroud O., Elwej A. Protective Effects of Selenium and Zinc Against Nickel Chloride-Induced Hormonal Changes and Oxidative Damage in Thyroid of Pregnant Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(5):2183-2194. doi:10.1007/s12011-021-02815-x.

45. Rao M. V., Chawla S. L., Sharma S. R. Protective role of vitamin E on nickel and/or chromium induced oxidative stress in the mouse ovary. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(6):1368-71. doi:10.1016/j.fct.2009.03.018.

46. Parveen S., Rizvi A., Naseem I. Vitamin C prevents nickel accumulation in rat brain through affecting its transport via serum albumin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025;777:152314. doi:10.1016/j.bbrc.2025.152314.

47. Zeng Y., Yang Q., Ouyang Y., Lou Y., Cui H., Deng H., Zhu Y., Geng Y., Ouyang P., Chen L., Zuo Z., Fang J., Guo H. Nickel induces blood-testis barrier damage through ROS-mediated p38 MAPK pathways in mice. *Redox Biol*. 2023;67:102886. doi:10.1016/j.redox.2023.102886.

48. Wani S. A., Khan L. A., Basir S. F. Quercetin and resveratrol ameliorate nickel-mediated hypercontraction in isolated Wistar rat aorta. *J Smooth Muscle Res*. 2022;58:89-105. doi:10.1540/jsmr.58.89.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ PRP В ДЕРМАТОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**Мутова Т. В.^{1,2}, Затолокина М. А.^{1,2}, Шварц Н. Е.¹, Гунов С. В.¹, Делова Ю. И.¹, Верзилина И. Н.³**¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, Россия²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Медицинский институт, 302026, ул. Комсомольская д. 95, Орел, Россия³ГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минздрава РФ, 308015, ул. Победы, д.85, Белгород, Россия**Для корреспонденции:** Затолокина М. А., профессор, д.м.н., ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»; заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии имени В. И. Ноздрина ФГБОУ ВО ОГУ имени И.С. Тургенева Медицинский институт, e-mail: marika1212@mail.ru**For correspondence:** Maria A. Zatolokina, professor, doctor of medical sciences, Kursk State Medical University of the Russian Ministry of Health; Head of the Department of Histology, Cytology, and Embryology named after V.I. Nozdrina, OSU named after I.S. Turgenev Medical Institute, e-mail: marika1212@mail.ru**Information about authors:****Mutova T. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-6414-3989>**Zatolokina M. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-9553-1597>**Schwartz N. E.**, <https://orcid.org/0009-0008-6918-5521>**Gunov S. V.**, <https://orcid.org/0000-0001-9340-3850>**Delova Y. I.**, <https://orcid.org/0009-0006-0539-7416>**Verzilina I. N.**, <https://orcid.org/0000-0001-5146-3660>**РЕЗЮМЕ**

Сохранение молодости кожи остается актуальной задачей в косметологии, что стимулирует поиск эффективных и безопасных методов омоложения. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), представляет собой перспективное направление благодаря аутологичной природе, содержанию широкого спектра факторов роста, относительной безопасности и экономической доступности. Цель исследования: изучить целесообразность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в дерматологии и косметологии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими методами. Проведен систематический анализ современных научных баз: PubMed, MedLine, Scopus, WoS, на основании анализа представлены результаты работы. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), как монотерапия демонстрирует клинически значимый, но умеренный эстетический результат. Её эффективность в разглаживании морщин и улучшении тона кожи, как правило, уступает более инвазивным аппаратным методикам, таким как фракционный CO₂-лазер и игольчатый RF-лифтинг, которые обеспечивают более выраженную и быструю стимуляцию неоколлагенеза. Ключевая ценность PRP раскрывается в комбинированных протоколах, где она выступает мощным адъювантным средством. Применение PRP после или в сочетании с аппаратными процедурами в несколько раз повышает их конечную эффективность. Этот синергетический эффект обеспечивается за счёт направленного действия тромбоцитарных факторов роста, которые: значительно усиливают выработку собственного коллагена I типа и гиалуроновой кислоты фибробластами; активно модулируют репаративные процессы, что приводит к существенному сокращению периода реабилитации; снижают выраженность послеоперационных побочных эффектов: воспаления, эритемы, отека и болезненности. Интеграция PRP в комплексные схемы омоложения позволяет достичь кумулятивного превосходного результата — значительного улучшения текстуры, плотности и объема кожи, что приводит к высокой степени удовлетворенности пациентов. PRP является ценной составляющей современных протоколов омоложения, обладающей солидной научной базой. Дальнейшее накопление доказательств в рамках крупных исследований и повышение осведомленности практиков позволит оптимально интегрировать эту методику в косметологическую практику.

Ключевые слова: дерматология, косметология, омоложение, PRP, игольчатый RF**PROSPECTS FOR THE USE OF PRP IN DERMATOLOGY AND COSMETOLOGY****Mutova T. V.^{1,2}, Zatolokina M. A.^{1,2}, Shvarc N. E.¹, Gunov S. V.¹, Delova Yu. I.¹, Verzilina I. N.³**¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia²Orel State University named after I. S. Turgenev, Medical Institute, Orel, Russia³Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia**SUMMARY**

Preserving the youthfulness of the skin remains an urgent task in cosmetology, which stimulates the search for effective and safe methods of rejuvenation. Platelet-rich autoplasm (PRP) is a promising field due to its autologous nature, the content of a wide range of growth factors, relative safety and economic accessibility. The aim: to study

the feasibility of using platelet-enriched autoplasm in dermatology and cosmetology both as monotherapy and in combination with other methods. A systematic analysis of modern scientific databases has been carried out: PubMed, MedLine, Scopus, WoS, based on the analysis, the results of the work are presented. Platelet-rich autoplasm (PRP) as monotherapy demonstrates a clinically significant but moderate aesthetic result. Its effectiveness in smoothing wrinkles and improving skin tone is usually inferior to more invasive hardware techniques such as fractional Co₂ laser and needle RF lifting, which provide more pronounced and rapid stimulation of neocollagenesis. The key value of PRP is revealed in combined protocols, where it acts as a powerful adjuvant agent. The use of PRP after or in combination with hardware procedures increases their final effectiveness several times. This synergistic effect is provided by the targeted action of platelet-derived growth factors, which: significantly enhance the production of their own type I collagen and hyaluronic acid by fibroblasts; actively modulate reparative processes, which leads to a significant reduction in the rehabilitation period.; they reduce the severity of post-treatment side effects: inflammation, erythema, edema and soreness. The integration of PRP into comprehensive rejuvenation schemes allows achieving cumulative excellent results — significant improvements in skin texture, density and volume, which leads to a high degree of patient satisfaction. PRP is a valuable component of modern rejuvenation protocols with a solid scientific base. Further accumulation of evidence in large-scale studies and awareness-raising among practitioners will allow for optimal integration of this technique into cosmetology practice.

Key words: dermatology, cosmetology, rejuvenation, PRP, needle RF

Идеология целесообразности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (АПОТ/PRP (Platelet-Rich Plasma), имеет долгое прошлое и официальное первое упоминание относится к области гематологии. Впервые АПОТ (PRP) была описана в 1970 году и использовалась для лечения пациентов с тромбоцитопенией. Однако спустя время стали использовать методику и в других областях, потому что PRP богата факторами роста и различными биологически активными веществами, способствующими активации пролиферативно-регенеративного компонента и снижению воспалительной реакции [1].

В челюстно-лицевой хирургии применяется комбинация фибрина и аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами [1; 2], благодаря чему достигается высокий адгезивный эффект, снижение воспалительной реакции и высокой степени пролиферации клеток. Особое место PRP занимает в лечении травм опорно-двигательного аппарата, помогая достигать высокой эффективности и полного выздоровления [2]. Аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, применяют также в гнойной хирургии при лечении обширных раневых дефектов, в урологии при лечении эректильной дисфункции, в гинекологии при повреждениях репродуктивной системы и тяжелой родовой деятельности, офтальмологии при восстановлении целостности сетчатки, в косметологии для достижения омолаживающего эффекта, в дерматологии в лечении рубцевых изменений, в неврологии для восстановления целостности нервного волокна, однако это далеко не полный список возможных областей применения и не отражает в полной мере весь потенциал [1-3].

Наше внимание привлекло применение PRP в области дерматологии и косметологии, где она используется для омоложения, регенерации тканей, для заживления ран различной этиологии,

ревизии рубцов, лечения алопеции. При ряде исследований в условиях *in vitro* аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, способствовала пролиферации фибробластов кожи и усиливала выработку коллагена I типа, чего стараются достичь при омоложении и лечении дефектов кожи [1]. Также при изучении гистологической картины были подтверждены перечисленные результаты; формируются новые кровеносные сосуды и откладывается жировая прослойка, что благоприятно сказывается на эффективности применения PRP [3].

Другая область применения PRP — это лечение послеоперационных и ожоговых рубцов, поставка не с высоким эстетическим эффектом. При изучении современной научной литературы выявлено, что PRP можно применять как монотерапию, так и в комбинации с другими методами. Механизм действия осуществляется за счёт увеличения количества коллагеновых волокон первого типа и эластических, что в совокупности повышает качество кожи и способствует её заживлению [1; 2].

В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение целесообразности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в дерматологии и косметологии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими методами.

Проведён систематический анализ современных научных баз: PubMed, MedLine, Scopus, WoS, на основании анализа представлены результаты работы.

Биологическая сущность PRP и способ ее получения

В организме человека все клетки крови имеют единое общее происхождение из стволовой клетки, которая в дальнейшем дифференцируется в клеточные линии. Тромбоциты берут своё начало из костного мозга и представляют из себя дисковидные элементы размерами около 2 мкм в диаметре, обладающие меньшей плотностью

среди всех кровяных клеток. Нормально количество тромбоцитов в кровотоке 150000-400000 на мкл. Тромбоциты содержат различные гранулы, которые и определяют их функциональное значение. Известно всего три типа гранул: плотные, о-гранулы, лизосомы. В одной тромбоцитарной клетке содержится от 50 до 80 гранул, обеспечивающих её высокую функциональную активность, основополагающая этих клеток задача – агрегация. В гомеостазе они выполняют три компонента: адгезия, активация и агрегация, за счёт чего происходит остановка кровотечения.

Гемостаз не единственная функция тромбоцитов, и с развитием научного прогресса ученые доказали, что они содержат большое количество факторов роста и цитокинов, которые оказывают сильное влияние на воспаление, ангиогенез, миграцию стволовых клеток и клеточную пролиферацию. Также аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, является источником сигнальных молекул и при активации тромбоцитарного компонента аутоплазмы, происходит дегрануляция Р-гранул с высвобождением факторов роста и цитокинов, которые модифицируют микроокружение. Среди наиболее важных факторов роста тромбоцитов выделяют: фактор роста эндотелия сосудов, фибробластов, эпидермальный, гепатоцитарный, инсулиноподобный, а также интерлейкин 8 [1-3].

Существует широкое разнообразие методик получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, но основная – это центрифугирование. После центрифугирования из-за различного градиента плотности легко отделить плазму с тромбоцитами и далее необходимо их активировать. Активация тромбоцитов оптимальна с помощью химических веществ, таких как цитрат натрия, или с помощью физического воздействия высокими температурами. Но широко применяемым считается химический способ из-за его высокой безопасности и отсутствия биodeградации. Стоит ещё брать во внимание нежелательное содержание лейкоцитов в PRP, что недопустимо при его использовании, поэтому необходимо проводить тщательный контроль и соблюдать все правила.

На отечественном рынке представлен ряд систем PRP, которые позволяют сократить время на приготовление аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, без потери эффективности и с высоким содержанием тромбоцитов, в 2-5 раза выше исходной их концентрации. Логично предположить, что высокие концентрации тромбоцитов приводят к усилению эффекта, однако имеется лимит положительного эффекта, и данные результатов при высочайших концентрациях тромбоцитов не получены [3; 4].

PRP набирает высокую популярность в косметологии и дерматологии, о чём свидетельствуют официальные методики. Выбор данного метода определяют тромбоциты за счёт их лёгкой доступности, изобилию факторов роста, обеспечивающих высокую эффективность и безопасность. Доказывают многочисленные исследования, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, приводит к улучшению клеточной пролиферации, стимулируя дифференцировку клеток и ускоренную регенерацию, что приводит к омоложению с преобладанием коллагена первого типа. Именно за счёт синтеза коллагена и фибрина обеспечивается достижение эстетического вида рубцов различной этиологии. Однако, применение PRP с другими методами набирает обоснованную популярность из-за высокой эффективности, которую невозможно достичь при монотерапии [4].

Применение PRP при омоложении в косметологической практике

В современном мире потребность в омоложении кожи огромна, что связано с развитием науки и появлением новых возможностей. Все люди мира хотят не стареть и выглядеть прекрасно, поэтому косметология предоставляет различные методы достижения этих целей. Под старением понимают морщины, открытие пор, пигментацию и сухость кожи. Старение кожи – это системный процесс, при котором на кожу оказывают влияние экзогенные и эндогенные факторы в равной степени [5].

С возрастом в коже изменяется содержание внеклеточного матрикса кожи (ЕСМР), усиливается дегенерация соединительной ткани и уменьшается содержание полимеров гиалуроновой кислоты, на микроскопическом уровне выражено уплощение клеток дермы и эпидермиса, атрофия кожных элементов и выраженное снижение количества фибробластов. Для омоложения кожи необходимо запустить ремоделирование внеклеточного матрикса и активировать дермальные фибробласты. Матриксные металлопротеиназы вызывают дегенерацию коллагена и белков ЕСМ, что приводит к её старению. На клеточном уровне PRP способен регулировать секрецию факторов роста, стимулировать пролиферацию и дифференцировку различных клеток, тем самым способствуя регенерации коллагена и ангиогенезу, снижая пигментацию, что приводит к омоложению [4; 5].

Антивозрастной эффект PRP был обнаружен и в исследованиях на животных. Cho et al. наблюдали за 30 мышами, подвергшимися воздействию ультрафиолетового излучения, и пришли к выводу, что у мышей, которым вводили PRP, было значительно меньше морщин, чем в контрольных группах. Кроме того, в группе, с применением

PRP, наблюдались значительно более высокие показатели толщины кожи, пролиферации фибробластов и синтеза коллагена [6].

Наличие лейкоцитов в PRP для омоложения кожи является крайне спорным аспектом. Такая комбинация выполняет антисептическую роль в процессе заживления ран, участвует в ангиогенезе, стимулирует выработку матрикса, однако повышенное количество лейкоцитов модулирует воспалительную реакцию, а низкое их содержание объективно улучшает биостимуляцию кожи [7]. Однако лейкоциты в PRP приводят к загрязнению смеси эритроцитами, что приводит к высвобождению АФК, изменяя функцию тромбоцитов и pH среды, что неблагоприятно при омоложении кожи. Большинство авторов рекомендуют предпочтительно использовать аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, по сравнению с лейкоцитами по ряду перечисленных причин [7].

PRP способствует пролиферации фибробластов кожи и увеличивает выработку коллагена I типа и гиалуроновой кислоты, повышая эластичность и тургор кожи, что приводит к разглаживанию и подтягиванию кожи. Однако, ряд авторов спорит о способе введения, но все же большинство исследователей за местное введение [7; 8].

При проведении оценки по применению PRP в омоложении кожи на 518 пациентах в трех исследованиях, два исследования включали один сеанс монотерапии плазмы, обогащенной тромбоцитами, а одно исследование объединяло 2-4 сеанса, их количество зависело от возраста пациента. Инъекции вводили в кожу лица различной локализации [9].

Во всех исследованиях проводились внутрикожные инъекции; кроме того, Юксел и соавт. использовали дермароллер (Synergy, Карсон-Сити, Невада) и обертывали лицо каждого пациента марлей, пропитанной бедной тромбоцитами плазмой на 30 минут. Сроки наблюдения варьировались от 1 недели до 1 года. PRP полезен для омоложения стареющей кожи лица. Результаты исследований свидетельствуют о поддержании объема, улучшении текстуры и тона лица, совместно с разглаживанием морщин как поверхностных, так и глубоких [10-13].

В другом исследовании проводилось сравнение инъекции PRP с физиологическим раствором на 217 пациентах. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, позволило получить значительно лучшие результаты, такие как: улучшение текстуры и объема кожи, повышения тонуса, разглаживание морщин [1].

PRP – высокоэффективная и безопасная процедура. Немногочисленные побочные эффекты включают в себя боль во время процедуры, эритему, отек и незначительные кровоподтеки [14].

В ряде исследований ученые утверждают, что увеличение возраста пациента приводит к снижению экспрессии факторов роста и выработке коллагена I типа, что в совокупности приводит к снижению регенерации. Вавкен и соавт. в своих работах доказали, что фибробласты способны реагировать на введение PRP. Именно поэтому при снижении с возрастом количества молодых фибробластов применение PRP будет неэффективно у пациентов старческого возраста. Следовательно, PRP может быть лучшим методом лечения у молодых пациентов [15].

Абсолютное противопоказание для применения PRP – синдром дисфункции тромбоцитов, критическая тромбоцитопения, нестабильность гемодинамики, септицемия и пациенты с нереалистичными ожиданиями от процедуры. Относительные противопоказания связаны с вредными привычками и образом жизни. Для инъекций PRP применяют инсулиновые шприцы с иглой 31G. Кожу лица можно обезболить локально с помощью кремов как во время, так и после процедуры. Врач может выполнять внутрикожные и подкожные инъекции, но следует избегать поверхностных по причине возможности образования на коже инфильтратов, на лицо требуется по 3-4 мл, по 1 мл на лоб, нос и подбородок, шею. Введение PRP осуществляется медленно с целью снижения болевого синдрома. После процедуры некоторое время сохраняется покраснение и отечность, которые исчезают без использования лекарственных препаратов. Всем пациентам в течение двух недель следует исключить приём НПВС, рекомендуется защита от солнечных лучей и увлажнение кожи. Желательно проводить 3 сеанса с интервалом 3-4 недели, видимые результаты заметны спустя первый сеанс [1].

Shin, et al. [16] включили в исследование 22 женщины, разделенные на две группы по способу лечения. Первая группа получала только лазер, а вторая - лазер совместно с PRP. Наилучший результат был получен во второй группе: эстетический эффект кожи был более выражен, эритема незначительна. Также было отмечено увеличение содержания фибробластов и коллагеновых волокон.

Hui, et al. [17] сообщают, о том, что группа пациентов отмечала уменьшение глубины морщин, улучшение текстуры и эластичности кожи при сочетании CO₂-лазера с PRP по сравнению с одним PRP. Исследование, проведенное Willemssen et al. [18], показало, что время восстановления значительно сокращалось при PRP с липофилингом. Для лечения рубцов от угревой сыпи широко используется ряд методов лечения с доказанной эффективностью, включая пилинги, дерма-валики, МНРФ, фракционный CO₂ лазер и филлеры [19,

20]. Эффективность применения PRP для лечения рубцов от угревой сыпи впервые было описано Redaelli et al. [21], которые также использовали внутрикожные инъекции PRP для омоложения кожи лица. Лейкоциты играют благоприятную роль в заживлении рубцов, следовательно, L-PRP является предпочтительным типом PRP для лечения постакне.

Таким образом, PRP может использоваться как отдельно, так и в комбинации с традиционными методами лечения, такими как подкожные разрезы, дермароллер или лазерная шлифовка, для повышения эффективности этих процедур. PRP улучшает и ускоряет восстановление после лечения в сочетании с фракционным CO₂-лазером [22].

Монотерапия PRP

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, благодаря наличию большого количества факторов роста восстанавливает атрофический рубец от угревой сыпи с высоким эстетическим эффектом, запускает регенерацию соединительной ткани, повышает выработку коллагена I типа и белка. Гистологические исследования продемонстрировали, что после инъекций PRP повышается формирование коллагеновых пучков и утолщение эпидермиса [23].

При проведении исследования Pooja et al. оценили эффективность фракционной терапии CO₂, игольчатый RF и инъекции PRP; было выявлено, что наименьшую эффективность проявила аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, что свидетельствует о целесообразности её применения в комбинации с другими методами [24].

PRP в сочетании с микроигольчатым RF

Как местное, так и внутрикожное PRP безопасно сочетается с микроигольчатым RF, что дает различные результаты [25].

1. Местная PRP в сочетании с микроигольчатым RF

Положительный эффект местного PRP в сочетании с микроигольчатым RF все еще остается спорным и вызывает некоторые вопросы. Сокращение времени заживления наблюдалось в большинстве исследований, но статистически значимой разницы в результатах из-за добавления местного PRP не наблюдалось. В отдельном исследовании 35 пациентов сравнивали микроигольчатый RF с местной PRP и без нее. На обеих сторонах лица наблюдалось значительное уменьшение рубцов от угревой сыпи, что оценивалось системой оценки качества Goodman. Хотя на стороне, получавшей PRP, наблюдалось выраженное улучшение, но это различие не было определено как статистически значимое. Однако присоединение PRP, по-видимому, уменьшало эритему и отек [26].

В рандомизированном отдельном исследовании оценивалось применение микроигольчатого RF отдельно или в комбинации с местным PRP или 15% пилингом с трихлоруксусной кислотой (ТСА). Обе комбинированные процедуры показали значительное косметическое улучшение рубцов от угревой сыпи по сравнению с одним только микроигольчатым RF. Оценка полученных результатов осуществлялась с помощью использования независимых экспертов, в результате чего существенных различий не выявлено. Толщина эпидермиса увеличивалась значительно выше во всех комбинациях по сравнению с использованием только игольчатого RF. Во всех группах с PRP показана высокая степень формирования коллагеновых волокон [27].

2. Внутрикожная PRP в сочетании с микроигольчатым RF

Микроигольчатый RF наряду с PRP оказывает синергическое действие, эта комбинация интенсифицирует естественный каскад процесса заживления ран из-за высокой концентрации собственных факторов роста пациента, индуцируемых кожным иглоукалыванием и PRP. Эта комбинация обеспечивает выраженную реакцию эпителизации и заживления ран, таким образом, улучшает состояние рубцов, как последствия угревой сыпи.

Недавнее рандомизированное исследование по лечению рубцов включало 90 пациентов, разделенных на три группы, получавшие различные виды терапии. Одна группа получала микроигольчатый RF, другая группа – внутрикожную PRP, а третья группа проходила чередование процедур микроигольчатого RF и внутрикожной PRP. Хотя улучшение наблюдалось во всех группах, комбинированное лечение ассоциировалось с наибольшим средним показателем улучшения, за которым следовала микроигольчатый RF, затем PRP. Удовлетворенность результатами терапии пациентов была значительно выше в группе комбинированного лечения, гистологическое исследование выявило, что комбинированное лечение привело к утолщению эпидермиса с более развитыми сетчатыми гребнями по сравнению с отдельными методами лечения [28].

Chawla [29] и Nofal, et al. [30] подтвердили улучшение состояния атрофических рубцов от угревой сыпи при применении PRP с помощью микроигольчатого RF или внутрикожной инъекции.

Недавнее исследование split-face показало, что комбинация внутрикожных инъекций и микроигольчатого RF с PRP улучшила клинические результаты по сравнению с микроигольчатым RF с дистиллированной водой. В отдельном исследовании 50 пациентов оценивали эффект микро-

игольчатого RF при рубцах от угревой сыпи с добавлением PRP и без него: после микроигольчатого RF внутрикожно вводили PRP в шрамы от угревой сыпи, затем на ту же половину наносили местную PRP, а на другую половину использовали дистиллированную воду. При использовании количественной оценки Goodman и независимой экспертизы, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности с обеих сторон, однако эффект от PRP был значительно лучше. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, приводит к уменьшению рубцов и улучшению текстуры [31].

Porwal, et al. провели сравнительное исследование, в котором использовали только дермальный валик с одной стороны и внутрикожные инъекции PRP с помощью дермального валика на другой стороне лица с постакне. Авторы наблюдали значительно лучшие результаты на стороне PRP [32].

PRP в сочетании с фракционным CO₂ лазером

Комбинированное применение PRP с абляционными лазерами (фракционный CO₂) широко изучается и внедряется в клиническую практику. При местной PRP в комбинации с лазером наблюдалось уменьшение эритемы, отека, боли, но конечные результаты спорные и требуют дальнейшего изучения. Такую комбинацию можно применять с целью достижения быстрой реабилитации пациентов и повышения удовлетворенности пациентов.

Внутрикожное применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, исследовали в комбинации с абляционным лазером во многих отечественных и зарубежных исследованиях. Lee, et al. [33] провели исследование на 16 пациентах с целью изучить целесообразность применения абляционного фракционного шлифующего лазера (AFR) в комбинации с PRP при лечении рубцов от угревой сыпи. Пациентов разделили на две группы, первой группе проводили AFR с PRP, а второй – AFR с физиологическим раствором. В первой группе отмечено снижение выраженности эритемы на 4-е сутки, снижение интенсивности воспалительного и болевого компонентов. Авторы резюмируют, что применение PRP стимулирует ускорение регенерации кожи после лазерного повреждения [33].

В исследовании Faghihi, et al. [34] включено 18 пациентов и были получены противоречивые результаты, что связано с отсутствием статистической разницы при оценке размеров атрофических рубцов [34].

Gawdat, et al. в своём исследовании [35] провели сравнительный анализ внутрикожной и местной PRP в комбинации с AFR у 30 пациентов группы. Данные комбинации в равной мере

проявляли благоприятный эффект, выраженный в отсутствии побочных эффектов и достижения высокой эффективности. Однако, местное PRP характеризовалась субъективной болезненностью, что некоторые пациенты посчитали неприемлемым [35].

PRP в сочетании с аутологичной жировой пластикой

В момент внедрения жира формируется период ишемии, что может сопровождаться развитием некроза. Способность PRP к улучшению ангиогенеза может играть решающую роль в удержании жирового трансплантата на раннем этапе, что позволяет сохранить объём лица [36]. Azzam, et al. [37] провели сравнение жировой пластики с PRP и без неё у 28 пациентов при лечении рубцов после акне. Авторы сообщают, что при комбинации с PRP были получены лучшие результаты в лечении рубцов с отсутствием побочных эффектов и долговременным эффектом [37].

Периорбитальное омоложение

Старение периорбитальной зоны вызывает волнение и озабоченность всех клиентов косметологов. Именно старение этой зоны в большинстве случаев является критерием первичного старения. Доступные малоинвазивные методы имеют ряд ограничений, что требует решения и выработки определенной стратегии. Одним из таких решений является аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, применение которой способствует достижению желаемого эстетического эффекта кожи. Несмотря на все изобилие доступных методов омоложения периорбитальной зоны, PRP применяется за счёт аутологичности, низкой стоимости процедуры, доказанной эффективности и высокой безопасности, что делает её предпочтительной процедурой при трудноизлечимых состояниях [38].

В ряде исследований выявлено, что фибробласты в комбинации с PRP способны секретировать в высокой концентрации гиалуроновую кислоту, что обеспечивает эстетическое улучшение качества кожи с высоким косметическим эффектом и в дальнейшем приводит к снижению выраженности старения. Гиалуроновая кислота по своей сущности является гигроскопической структурой, что повышает тургор и объём кожи. Снижение выработки меланина происходит за счёт наличия TGF β, PRP же повышает выработку коллагена, что связано с развитием незначительного воспаления, приводящего к улучшению состояния слезного канала. Авторы утверждают, что PRP оказывает омолаживающий эффект более выраженный, чем инъекции филлеров с гиалуроновой кислотой, а также выраженный антипигментный эффект [37; 38].

При использовании шкалы по оценке выраженности морщин после применения на 20 пациентах PRP доказано, что максимальный эффект достигался в возрасте пациентов до 40 лет [39]. Kang et al. [40] выявили улучшение подглазничных морщин и тона кожи у 20 пациентов на основании исследования субъективной и объективной удовлетворенности. Пациентам проводили три сеанса инъекций PRP с интервалом 1 месяц. В ходе другого исследования у 50 пациентов было выражено снижение темных кругов под глазами, сохранявшееся 6 месяцев [41]. После единичной инъекции PRP в подглазничную область не отмечалось статистически значимых изменений в содержании меланина и объеме морщин [42]. После трех инъекций заметно улучшалась эластичность и упругость кожи [43]. В другом исследовании у 30 пациентов было выявлено, что две инъекции PRP с интервалом в 3 месяца заметно уменьшили подглазничные морщины и дисхромии [44].

Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами способна уменьшать пигментацию и снижать появление слезных каналов после 3 сеансов, проводимых с интервалом в месяц. Эта область особенно подвержена образованию синяков; следовательно, перед процедурой пациенту следует выровнять положение головы для оценки симметричности. Местная PRP – метод, который стоит более пристально изучать для использования в этой области; отмечается, что лучшие результаты наблюдаются у более молодых пациентов [45]. Все перечисленные исследования достоверно доказывают эффективность PRP при омоложении периорбитальной зоны. Также ряд экспериментальных работ утверждает, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, повышает регенерацию как при монотерапии, так и с другими методами омоложения. Наилучший ответ наблюдался после трех ежемесячных инъекций [45].

Представленные данные свидетельствуют об эффективности применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в периорбитальном омоложении с высокой степенью безопасности данного метода. Такие результаты вполне оправданы многообразием экспериментальных работ [37-45].

Меланодермия

В настоящее время большое количество работ посвящено оценке роли внутрикожного PRP в лечении меланодермии – внутрикожная PRP рассматривается как альтернативная или дополнительная терапия меланодермии [46; 47].

Hofny, et al. [46] провели раздельное исследование 23 пациентов, страдающих меланодермией. На одной стороне лица PRP доставляли с помощью микроиглычатого RF с помощью derma

pen, а на другой стороне лица внутрикожные микроинъекции PRP проводились с помощью мезоигл. Показатели hemi-MASI каждого пациента статистически значимо снизились после лечения PRP [46].

Sirithanabadeekul, et al. [47] провели раздельное рандомизированное пилотное исследование с одним слепым наблюдением в группе из 10 человек, у которых была смешанная форма меланодермии. В течение четырех сеансов внутрикожно вводили PRP на одну сторону лица, а физиологический раствор на другую сторону каждые две недели. Было отмечено, что на стороне лица, с получением PRP, меланин Antera 3 D и mMASI значительно превосходит контрольную сторону.

Бионаполнитель плазмы с низким содержанием тромбоцитарной плазмы

Потеря массы тканей в результате воспаления и потеря объема лица из-за старения – это распространенные, но трудные состояния, которые можно исправить. Рубцы после ветряной оспы, например, также плохо поддаются коррекции [48]. Кожные наполнители хорошо справляются с потерей объема в таких случаях, но их стоимость чрезмерно высока. Использование бионаполнителя из бедной тромбоцитами плазмы (PPP) является инновационным решением этой проблемы. Хорошим источником белков плазмы является PPP, который обычно выбрасывается во время приготовления PRP. Нагрев может привести к коагуляции этих белков плазмы, что приводит к образованию гелеобразного вещества, которое можно вводить в кожу для обеспечения коррекции. Это бионаполнение готовится с помощью стоматологического шприца: в стеклянный флакон стоматологического шприца заливается PPP, стеклянный флакон выдерживают на водяной бане при температуре от 80 до 90 градусов Цельсия, прозрачная плазма мутнеет, далее флакон помещается в стоматологический шприц и игла 27 G присоединяется к нему [48].

Woo, et al. [49] в течение шести месяцев вводили биофиллер с PPP в дорсальную поверхность кожи крыс и измеряли величину отека. После процедуры обнаружено, что отек постепенно уменьшался и через шесть месяцев полностью исчез. Кроме того, гистопатологический анализ бионаполнителя продемонстрировал, что в течение всего исследования у крыс не было хронического воспалительного инфильтрата или реакции, похожей на инородное тело, вокруг аморфного эозинофильного вещества.

Dashore, et al. провели исследование [50], в котором пациентам с рубцами от ветряной оспы вводили инъекции с биологическим наполнителем с PPP. Результаты показали, что филлер начал постепенно исчезать в течение месяца и терапию

приходилось повторять каждые 3-4 месяца. В течение полугода биологический наполнитель биодеградировался. Это говорит о том, что применение биологического наполнителя не является долгосрочным решением проблемы устранения рубцов от ветряной оспы. Кроме того, были выявлены потенциальные осложнения, связанные с инъекциями биологического наполнителя. В одном из исследований сообщалось о случае возникновения гранулемы – воспалительного образования, в месте инъекции биологического наполнителя. Другое исследование показало, что инъекции биологического наполнителя могут вызвать аллергические реакции. В связи с этим, лечение рубцов от ветряной оспы должно быть индивидуальным, с учетом конкретных особенностей каждого пациента, и производиться опытным врачом [50].

Neinaa, et al. [51] сравнили эффективность инъекций биофиллера PRP и PRP для омоложения периорбитальной области. В ходе исследования были проведены три инъекции PRP с двухнедельным интервалом, тогда как биофиллер был введен однократно. Обе группы проявили значительное улучшение в уменьшении глубины слезных каналов и гиперпигментации, но эффективность инъекций биофиллера оказалась значительно выше по тем же показателям. Кроме того, результаты инъекций биофиллера были постоянными по истечению трехмесячного исследования [51].

Doghaim, et al. [52] провели инъекции филлера при различных мимических морщинах и деформациях слезная борозда у 52 женщин в исследовании до и после операции. Они обнаружили значительное улучшение всех мимических морщин и выявили, что результаты сохранялись до 3 месяцев. Основными наблюдаемыми побочными эффектами были преходящая эритема и отек, которые исчезали через несколько часов. Синяки также наблюдались преимущественно после инъекций в слезоточивые каналы, которые исчезали в течение нескольких дней. Серьезных долгосрочных побочных эффектов замечено не было [52].

Настоящий анализ клинических данных позволяет сделать ряд выводов об эффективности и оптимальных сферах применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), в эстетической медицине. Ключевым механизмом действия PRP является доставка концентрата тромбоцитарных факторов роста, которые стимулируют пролиферацию фибробластов, усиливают синтез коллагена I типа и гиалуроновой кислоты, индуцируют ангиогенез и модулируют процессы ремоделирования внеклеточного матрикса.

В качестве монотерапии PRP демонстрирует достоверный, но умеренный клинический эф-

фект в коррекции атрофических рубцов, мелких морщин и периорбитальной пигментации, что подтверждено рядом исследований. Однако её эффективность уступает более инвазивным аппаратным методикам (фракционный CO₂-лазер, микроигольчатый RF). Наиболее значимый результат достигается при интеграции PRP в комбинированные протоколы. Синергичный эффект наблюдается при сочетании с абляционными и неабляционными лазерами, микроигольчатым RF и аутологичной жировой пластикой. В этих случаях PRP выступает мощным адьювантом, не только потенцируя неокollaгенез и итоговый эстетический результат (улучшение текстуры, тонуса и объёма кожи), но и существенно сокращая период реабилитации за счёт снижения выраженности поствоспалительной эритемы, отёка и болезненности.

Дискуссионными остаются вопросы о влиянии концентрации тромбоцитов и присутствия лейкоцитов (L-PRP) на конечный результат. Большинство данных указывает, что для омоложения и лечения рубцов предпочтительны препараты с низким содержанием лейкоцитов, так как их избыток может провоцировать нежелательное воспаление. Кроме того, выявлена корреляция между эффективностью PRP и возрастом пациента: лучшие результаты наблюдаются у лиц моложе 40-45 лет, что связано с более высокой реактивностью фибробластов дермы.

Таким образом, PRP представляет собой безопасный и эффективный биостимулирующий метод, нашедший широкое применение в эстетической практике. Его наибольшая ценность заключается в адьювантном применении в составе комплексных протоколов для потенцирования результатов аппаратных процедур и ускорения репаративных процессов, что в совокупности повышает удовлетворённость пациентов. Перспективным направлением для дальнейших исследований является стандартизация протоколов получения и применения PRP, а также изучение её комбинаций с новыми технологическими решениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение PRP в современной дерматогеронтологической практике целесообразно, что подтверждают многочисленные и разнонаправленные исследования. Аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, является универсальной субстанцией, богатой различными факторами роста и биологически активными веществами, а самое главное – аутологичной. Применение её возможно в качестве монотерапии и комбинированной терапии с широким спектром возможностей и доказанной эффективностью. Особое признание

PRP-терапия достигла в косметологии благодаря прекрасному эффекту при омоложении кожи и достижении прекрасного эстетического эффекта при лечении совершенно всех рубцовых изменений. Однако, не смотря на все многочисленные исследования, потенциал применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, раскрыт не до конца и требует дальнейших исследований и изучения возможных комбинаций с другими препаратами и методами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nanda S., Chauhan K., Shetty V., Dashore S., Bhatia S. Platelet-Rich Plasma in Aesthetics. *Indian Dermatol Online J.* 2021 Nov 25;12(Suppl 1):S41-S54. doi:10.4103/idoj.idoj_290_21.
2. Magalon J., Chateau A. L., Bertrand B., Louis M. L., Silvestre A., Giraudo L., et al. DEPA classification: A proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2:e000060.
3. Hesseler M. J., Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in the treatment of acne scars: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jun;80(6):1730-1745. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.029.
4. Abuaf O. K., Yildiz H., Baloglu H., Bilgili M. E., Simsek H. A., Dogan B. Histologic evidence of new collagen formulation using platelet rich plasma in skin rejuvenation: A prospective controlled clinical study. *Ann Dermatol.* 2016;28:718-24.
5. Yuksel E. P., Sahin G., Aydin F., Senturk N., Turanli A. Y. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* 2014;16:206-8.
6. Lei X., Xu P., Cheng B. Problems and solutions for platelet-rich plasma in facial rejuvenation: A systematic review. *Aesthetic Plast Surg.* 2019;43:457-69.
7. Lin J., Sclafani A. P. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation and tissue fill. *Facial Plast Surg Clin N Am.* 2018;26:439-46.
8. Elghblawi E. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:423-30.
9. Peng G. L. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation: Facts, fiction, and pearls for practice. *Facial Plast Surg Clin N Am.* 2019;27:405-11.
10. Sevilla G. P., Dhurat R. S., Shetty G., Kadam P. P., Totey S. M. Safety and efficacy of growth factor concentrate in the treatment of nasolabial fold correction: Split face pilot study. *Indian J Dermatol.* 2015;60:520.
11. Alam M., Hughart R., Champlain A., Geisler A., Paghdal K., Whiting D., et al. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1447-52.
12. Alam M., Hughart R., Champlain A., Geisler A., Paghdal K., Whiting D., et al. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1447-52.
13. Donofrio L., Carruthers A., Hardas B., Murphy D. K., Carruthers J., Jones D., et al. Development and validation of a photometric scale for evaluation of facial skin texture. *Dermatol Surg.* 2016;42((Suppl 1)):S219-26.
14. Kalyam K., Kavoussi S. C., Ehrlich M., Teng C. C., Chadha N., Khodadadeh S., et al. Irreversible blindness following periorcular autologous platelet-rich plasma skin rejuvenation treatment. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2017;33((3S Suppl 1)):S12-6.
15. Vavken P., Saad F. A., Murray M. M. Age dependence of expression of growth factor receptors in porcine ACL fibroblasts. *J Orthop Res.* 2010;28:1107-12.
16. Shin M. K., Lee J. H., Lee S. J., Kim N. I. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2012;38:623-30.
17. Hui Q., Chang P., Guo B., Zhang Y., Tao K. The clinical efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with ultra-pulsed fractional CO2 laser therapy for facial rejuvenation. *Rejuvenation Res.* 2017;20:25-31.
18. Willemsen J. C., Van Dongen J., Spiekman M., Vermeulen K. M., Harmsen M. C., van der Lei B, et al. The addition of platelet-rich plasma to facial lipofilling: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141:331-43.
19. Maisel-Campbell A. L., Ismail A., Reynolds K. A., Poon E., Serrano L., Grushchak S., et al. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:301-15.
20. Elnehray N. Y., Ibrahim Z. A., Eltoukhy A. M., Nagy H. M. Assessment of the efficacy and safety of single platelet-rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16:103-11.
21. Redaelli A., Romano D., Marciano A. Face and neck revitalization with platelet rich plasma (PRP): Clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:466-72.
22. Kar B. R., Raj C. Fractional CO2 laser vs fractional CO2 with topical platelet rich plasma in

the treatment of acne scars: A split face comparison trial. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017;10:136-44.

23. Na J. I., Choi J. W., Choi H. R., Jeong J. B., Park K. C., Youn S. W., et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg*. 2011;37:463-8.

24. Pooja T., Gopal K. V., Rao T. N., Devi B. G., Kumar S. A. A randomized study to evaluate the efficacy fractional CO₂ laser, microneedling and platelet rich plasma in post-acne scarring. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11:349-54.

25. Badran K. W., Nabili V. Lasers, microneedling and platelet rich plasma for skin rejuvenation and repair. *Facial PlastSurg Clin North Am*. 2018;26:455-68.

26. Ibrahim M. K., Ibrahim S. M., Salem A. M. Skin microneedling plus platelet rich plasma versus skin microneedling alone in the treatment of atrophic post acne scars: A split face comparative study. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:281-6.

27. EL-Domyati M., Abdel-Wahab H., Hossam A. Microneedling combined with platelet rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: A split face clinical and histologic comparison. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17:73-83.

28. Ibrahim Z. A., EL-Ashmawy AA, Shora OA. Therapeutic effect of microneedling and autologous platelet rich plasma in the treatment of acne scars: A randomized study. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16:388-99.

29. Chawla S. Split face comparative study of microneedling with PRP versus microneedling with vitamin C in treating atrophic post acne scars. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7:209-12.

30. Nofal E., Helmy A., Nofal A., Alakad R., Nasr M. Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: A comparative study. *Dermatol Surg*. 2014;40:864-73.

31. Asif M., Kanodia S., Singh K. Combined autologous platelet rich plasma with microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: A concurrent split face study. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15:434-43.

32. Porwal S., Chahar Y. S., Singh P. K. A comparative study of combined dermaroller and platelet-rich plasma versus dermaroller alone in acne scars and assessment of quality of life before and after treatment. *Indian J Dermatol*. 2018;63:403-8.

33. Lee J. W., Kim B. J., Kim M. N., Mun S. K. The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: A simultaneous split face trial. *Dermatol Surg*. 2011;26:931-8.

34. Faghihi G., Keyvan S., Asilian A., Nouraei S., Behfar S., Nilforoushzadeh M. A. Efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with fractional ablative carbon dioxide resurfacing laser in treatment of facial atrophic acne scars: A split-face randomized clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:162-8.

35. Gawdat H. I., Hegazy R. A., Fawzy M. M., Fathy M. Autologous platelet rich plasma: Topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. *Dermatol Surg*. 2014;40:152-61.

36. Rophael J. A., Craft R. O., Palmer J. A., Hussey A. J., Thomas G. P., Morrison W.A., et al. Angiogenic growth factor synergism in a murine tissue engineering model of angiogenesis and adipogenesis. *Am J Pathol*. 2007;171:2048-57.

37. Azzam O. A., Atta A.T., Sobhi R. M., Mostafa P. I. Fractional CO(2) laser treatment vs autologous fat transfer in the treatment of acne scars: A comparative study. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:e7-13.

38. Kassir M., Kroumpouzou G., Puja P., Katsambas A., Galadari H., Lotti T., et al. Update in minimally invasive periorbital rejuvenation with a focus on platelet rich plasma. A narrative review. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:1057-62.

39. Elnehray N. Y., Ibrahim Z. A., Eltoukhy A. M., Nagy H. M. Assessment of the efficacy and safety of single platelet-rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16:103-11.

40. Kang B. K., Shin M. K., Lee J. H., Kim N. I. Effects of platelet-rich plasma on wrinkles and skin tone in Asian lower eyelid skin: Preliminary results from a prospective, randomised, split-face trial. *Eur J Dermatol*. 2014;24:100-1.

41. Al Shami S. H. Treatment of periorbital hyperpigmentation using platelet rich plasma injections. *Am J Dermatol Venereol*. 2014;3:87-94.

42. Mehryan P., Zartab H., Rajani A., Pazhoohi N., Firooz A. Assessment of efficacy of platelet rich plasma (PRP) on infraorbital dark circles and crow's feet wrinkles. *J Cosmet Dermatol*. 2014;13:72-8.

43. Aust M., Pototschnig H., Jamchi S., Busch K. H. Platelet rich plasma for skin rejuvenation and treatment of actinic elastosis in the lower eyelid area. *Cureus*. 2018;10:e2999.

44. Banihashemi M., Hamidi Alamdaran D., Nakhaeizadeh S. Effects of platelet rich plasma on skin rejuvenation. *Int J Pediatr*. 2014;2:55.

45. Elnehray N. Y., Ibrahim Z. A., Eltoukhy A. M., Nagy H. M. Assessment of the efficacy and safety of single platelet-rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16:103-11.

46. Hofny E. R., Abdel-Motaleb A. A., Ghazally A., Ahmed A. M., Hussein MRA. Platelet-rich plasma is a useful therapeutic option in melasma. *J Dermatolog Treat.* 2019;30:396-401.
47. Sirithanabadeekul P., Dannarongchai A., Suwanchinda A. Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:1321-7.
48. Shilpa K., Sacchidanand S., Leelavathy B., Shilpashree P., Divya G., Ranjitha R., et al. Outcome of dermal grafting in the management of atrophic facial scars. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2016;9:244-8.
49. Woo S. H., Kim J. P., Park J. J., Chung P-S, Lee S-H, Jeong H-S. Autologous platelet-poor plasma gel for injection laryngoplasty. *Yonsei Med J.* 2013;54:1516-23.
50. Dashore S., Dashore A. Platelet-poor plasma-based biofiller: An innovative alternative to expensive hyaluronic acid-based fillers for treatment of chicken pox scars. *J Am Acad Dermatol.* 2019;84:e11-3.
51. Neinaa YME-H, Hodeib AAE-H, Morquos M.M., Elgarhy L. H. Platelet-poor plasma gel vs platelet-rich plasma for infraorbital rejuvenation: A clinical and dermoscopic comparative study. *Dermatol Ther.* 2020;30:e14255.
52. Doghaim N. N., El-Tatawy R. A., Neinaa Y. M. Assessment of the efficacy and safety of platelet poor plasma gel as autologous dermal filler for facial rejuvenation. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18:1271-9.

УДК 616.72-089:615.281

10.5281/zenodo.20410821

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Федуличев П. Н.¹, Сатаева Т. П.¹, Рожнов А. А.², Федуличев Д. П.¹

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Керченская больница № 1 им. Н. И. Пирогова», 298302, ул. Жени Дудник, 1, Керчь, Россия

Для корреспонденции: Сатаева Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: tanzcool@mail.ru

For correspondence: Tatiana P. Sataieva, MD, Professor, Head of the Department of Microbiology, virology and immunology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: tanzcool@mail.ru

Information about authors:

Fedulichev P. N., <https://orcid.org/0000-0002-5492-0270>

Sataieva T. P., <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>

Rozhnov A. A., <https://orcid.org/0009-0004-7382-9562>

Fedulichev D. P., <https://orcid.org/0009-0002-9265-6973>

РЕЗЮМЕ

Перипротезная инфекция является частым и серьезным осложнением, возникающим в разные сроки после проведенной артропластики. Лечение данной проблемы сочетает хирургическое вмешательство, тактика которого зависит от клинической ситуации, и длительную высокодозную антибиотикотерапию, адаптированную к возбудителю (возбудителям) и пациенту. При этом антибиотики являются лишь частью терапевтической схемы, тесно связанной с хирургической стратегией. Их эффективность в значительной степени зависит от выбора и качества хирургического вмешательства, а также от результатов микробиологической диагностики. Несмотря на подробные клинические рекомендации многие аспекты антибиотикотерапии в ортопедии остаются недостаточно изученными. Выбор оптимального антибактериального препарата (препаратов) – один из факторов успешной терапии, другие аспекты которой заключаются в оптимизации фармакокинетических/фармакодинамических параметров препаратов, выборе способа введения, использовании монотерапии или комбинированных режимов, лекарственном мониторинге. Ускоренные методы микробиологической диагностики в значительной мере могут способствовать повышению чувствительности микробиологического культивирования (посева) и ускорить идентификацию основных возбудителей при острых инфекциях. При хронических инфекциях, особенно тех, которые ассоциированы с биопленками, нередко состоящими из полимикробных сообществ или некультивируемых форм, для улучшения идентификации возбудителя нередко должны применяться молекулярная диагностика и другие специфические для возбудителей тесты. Предложенные дифференцированные подходы могут способствовать повышению точности микробиологической диагностики, оптимизации тактики лечения с учетом возможной множественной антибиотикорезистентности патогенов и потенциальному снижению частоты персистирующих и рецидивирующих инфекций. Таким образом лечение инфекций протезированных суставов представляет собой серьезную проблему, требующую междисциплинарного подхода с вовлечением хирургов, микробиологов и фармакологов. Цель данного обзора – осветить нюансы многофакторного терапевтического подхода, обсудить факторы, влияющие на успешный исход антибактериальной терапии, и предложить более успешные стратегии микробиологических исследований для оптимизации схем антибиотикотерапии и улучшения результатов лечения пациентов.

Ключевые слова: инфекция протезированных суставов, артропластика, микроорганизмы, антибиотики.

FEATURES OF MODERN ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN PROSTHETICS OF LARGE JOINTS

Fedulichev P. N.¹, Sataieva T. P.¹, Rozhnov A. A.², Fedulichev D. P.¹

¹Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²N. I. Pirogov Kerch Hospital No. 1, Kerch, Russia

SUMMARY

Joint replacement infection is a serious complication following arthroplasty. Therapeutic approach for this problem should combine surgical intervention depending on the clinical situation, and prolonged high-dose antibiotic therapy which should be effective against the pathogen(s) and suitable for the patient. Antibiotics compose important part of a

complex therapeutic regimen strongly associated with the chosen surgical strategy. The success of antibiotics therapy greatly depends on the tactics and quality of surgical operation and the following the results of microbiological diagnostics. Though today we can have the detailed clinical guidelines covering numerous aspects of antibiotic therapy in orthopedics, some aspects still remain poorly understood. The choice of the suitable antibiotic(s) selection seems to be the key aspect of successful therapy, the other aspects must focus on optimal of the pharmacokinetical and pharmacodynamical indices of the applied drugs, the optimal route of their administration, the usage of monotherapy or polychoice regimens and future drug monitoring. Rapid microbiological diagnostic methods and empirical treatment can significantly increase the sensitivity of microbiological cultures and expedite the identification of the main pathogens in acute infections. For chronic infections, particularly those associated with biofilms, molecular diagnostics and pathogen-specific assays can significantly improve detection rates and support targeted therapy. These differentiated protocols can enhance diagnostic accuracy, optimize treatment protocols, and potentially reduce the incidence of persistent or recurrent infections. Thus, the treatment of prosthetic joint infections represents a significant challenge requiring a multidisciplinary approach involving surgeons, microbiologists, and pharmacologists. The aim of this review is to highlight the nuances of a multifactorial therapeutic approach, discuss factors influencing its success, and suggest directions for future microbiological research to optimize antibiotic regimens and improve patient outcomes.

Key words: prosthetic joint infection, arthroplasty, microorganisms, antibiotics.

В настоящее время заболевания опорно-двигательного аппарата занимают ведущие позиции в мировой статистике среди основных причин временной нетрудоспособности населения. Прогнозируется, что к 2030 году только в Соединенных Штатах операции на суставах будут проводиться почти 4 миллиона раз в год [1]. Как правило, средний возраст пациентов, страдающих остеоартрозом, составляет 65 лет, что негативно сказывается на экономике большинства развитых стран, поскольку данное заболевание входит в пятерку самых дорогостоящих с точки зрения госпитальных расходов, при этом ожидается, что количество таких пациентов будет неуклонно увеличиваться по мере возрастания продолжительности жизни населения [2].

«Золотым стандартом» лечения поздних стадий остеоартроза принято считать операцию по эндопротезированию суставов. Данная хирургическая манипуляция направлена на купирование болевого синдрома, улучшение качества жизни и возвращения пациента к нормальной повседневной активности. Ввиду возросшего количества ортопедических операций на суставах, в частности эндопротезирования крупных суставов, прямо пропорционально возрастает процент гнойных осложнений как в раннем, так и в отдаленном послеоперационных периодах. По данным мировой литературы процент гнойных осложнений после первичного протезирования составляет от 0,5% в Скандинавских странах до 3-4% в странах СНГ [3].

Одним из грозных осложнений эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов является инфекция протезированного сустава, которая обычно сопровождается отрицательным результатом бактериологического исследования, что приводит к более тяжелым последствиям у пациентов по сравнению с теми, у кого получены положительные результаты посева и выявлен конкретный возбудитель с последующим

установлением его чувствительности к антибиотикам.

Все факторы риска перипротезной инфекции (ППИ) можно разделить на три основные группы: системные, интраоперационные и послеоперационные [4].

Системные факторы риска развития ППИ включают в себя ожирение, мужской пол, возраст старше 65 лет, сахарный диабет, онкологию, врожденные или приобретенные нарушения иммунного статуса, курение в анамнезе.

Продолжительные операции (более полутора часов), двусторонняя артропластика, аутогемотрансфузия относятся к интраоперационным факторам риска.

Послеоперационные факторы риска включают в себя осложнения заживления послеоперационной раны (нагноения, некроз или расхождение краев раны, заживление вторичным натяжением), а также системные инфекции организма и пролонгированные сроки госпитализации [4].

В развитии инфекционного процесса при протезировании крупных суставов отдельное место занимает возникновение большой раневой поверхности, включающей в себя участок костной ткани, которая обладает меньшими защитными свойствами по сравнению с окружающими мягкими тканями [5].

Основными возбудителями ППИ являются высоковирулентные широко распространенные бактерии, например, *Staphylococcus aureus*, стрептококки, энтерококки. Согласно литературным данным 2/3 всех этиологических причин возникновения инфекционного осложнения при эндопротезировании крупных суставов вызваны семейством стафилококков (*Staphylococcus spp.*), далее лидируют неферментирующие грамотрицательные бактерии, семейство Enterobacteriaceae, так же встречаются энтерококки, стрептококки и грибы рода *Candida* [6].

Наиболее распространёнными первичными очагами диссеминации патогенных штаммов бактерий служат сопутствующие инфекционные поражения кожи и мягких тканей, вызванные, например, *Staphylococcus aureus*, инфекции дыхательных путей (например, *Streptococcus pneumoniae*), а также инфекции желудочно-кишечного тракта, обусловленные, *Salmonella*, *Bacteroides*, *Streptococcus gallolyticus* или инфекции мочевыводящих путей, возбудителями которых являются высоковирулентные штаммы *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter spp.* и др. Свой вклад в гематогенное распространение условно-патогенной микрофлоры может вносить недавнее проведение стоматологических процедур. Возбудители, имеющие одонтогенное происхождение, как правило относятся к альфа-гемолитическим стрептококкам группы *Viridans*. При длительном наличии у пациента инфицированных внутрисосудистых катетеров даже низковирулентные бактерии, такие как *Staphylococcus epidermidis*, способны образовывать на их пластике биопленки, при отделении фрагментов которых возникают гематогенные диссеминации, при этом труднее всего поддаются лечению инфекции, вызванные метициллинорезистентными (MR) штаммами *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) [7].

Особенностью в течении ППИ является способность ряда микроорганизмов создавать на поверхности эндопротеза бактериальные биопленки (biofilm), являющиеся базовым механизмом выживания микроорганизмов. При контакте с имплантом происходит быстрая адгезия микроорганизмов на его поверхности, после чего они образуют защитный экстрацеллюлярный полисахаридный матрикс, который и обеспечивает надежную защиту микробов от проникновения антибиотиков. В глубоких слоях зрелой биопленки нередко формируется благоприятная среда для развития особо агрессивной анаэробной микрофлоры. При разрастании и созревании биоплёнки её фрагменты могут отрываться от поверхности имплантата (метастазировать), что приводит к диссеминации и хронизации инфекционного процесса. Если биоплёнка достаточно зрелая и устойчивая к антибиотикам, то, как правило, единственным способом вылечить перипротезную инфекцию является полное удаление эндопротеза с последующим выполнением радикальной санации очага инфекции. [8].

Поверхности ортопедических конструкций, изготовленных из титана, стали, хрома и кобальта, полимерных материалов и полиметилметакрилатного цемента, наиболее подвержены образованию биопленок [6-8]. Формирование биопленки проходит четыре этапа: на первой

стадии происходит адгезия бактериальных клеток, которая длится от нескольких секунд до примерно 2 часов [9]. На второй стадии происходит агрегация клеток, в результате чего образуются многослойные структуры все еще чувствительные к антибиотикам [10]. Однако на следующей стадии примерно через 4 недели уже происходит окончательное созревание биопленки, в ходе которого формируются такие механизмы резистентности, как ферменты, расщепляющие антибиотики, эффлюксные насосы и специфические гены устойчивости к антибиотикам [11]. На последней стадии отслоения из зрелой биопленки, которая может становиться очень большой, отделяются некоторые бактерии, называемые свободными или планктонными формами, которые могут перемещаться в другие места и повторять цикл биопленкообразования. Антибиотики могут воздействовать на эти планктонные бактерии и, таким образом, предотвращать их колонизацию в тканях, но практически не способны влиять на зрелую биопленку [12-14].

Перипротезные инфекции условно можно разделить на острые и хронические, каждая из них имеет свои особенности, влияющие на сбор микробиологических образцов. Острые инфекции характеризуются быстрым появлением симптомов, выраженной воспалительной реакцией и, как правило, более высокой патогенной нагрузкой, что повышает вероятность успешного проведения бактериологического исследования. Хронические инфекции характеризуются длительными и стойкими симптомами, часто ассоциированы с медленно растущими или «спящими» патогенами в биопленках с низкой концентрацией в крови, которые могут ускользать от обнаружения стандартными методами бактериологического культивирования [15].

При этом микробиологические посевы, проводимые в острой фазе воспаления, также могут давать ложноотрицательные результаты, если сбор образцов проводят слишком рано после операции или на фоне приема антибиотиков, которые могут снижать концентрацию бактерий. Для повышения эффективности бакпосева микробов при острых инфекциях может потребоваться внедрение протоколов быстрого культивирования и использование дополнительных молекулярных методов для обнаружения низких концентраций патогенов, когда первоначальные посевы не дают результатов [16].

Хронические инфекции обычно сложнее диагностировать из-за частого формирования биопленок, состоящих из «спящих» (персистирующих) форм бактерий. Биопленки также состоят из плотного внеклеточного матрикса, который нередко препятствует росту патогенов на стандарт-

ных питательных средах, поэтому положительные результаты посева выявляются значительно реже именно при хроническом течении инфекций, особенно они обусловлены активными биопленкообразователями, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [17]. В свою очередь это приводит к плохому течению послеоперационного периода и высокой частоте повторных операций [13].

Молекулярные методы микробиологической диагностики, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и NGS-секвенирование, способны повысить диагностическую чувствительность к хроническим инфекциям, ассоциированным с биопленками, после ультразвуковой обработки инфицированного материала [18].

Это обстоятельство подчеркивает необходимость разработки ускоренных и дифференцированных диагностических протоколов, основанных на классификации возбудителей перипротезных инфекций. [19].

В последние годы увеличилась распространенность ППИ с отрицательными результатами посева; например, в одном исследовании в 22% случаев перипротезной инфекции (ППИ) посева были отрицательными, однако последствия такой некультивируемой инфекции, включая ответ на антибиотикотерапию, были существенно лучше, чем в случаях с положительным результатом посева [4]. Ложноотрицательный результат посева не только не позволяет провести точную диагностику инфекции, но и затрудняет выбор оптимальных антибиотиков, что приводит к частому применению антибиотиков широкого спектра действия или многокомпонентной терапии, которая может привести к системной токсичности и не сможет подавить нетипичные бактериальные или грибковые инфекции [5].

Очевидно, что отрицательные результаты посева могут создавать диагностические трудности, влияющие на своевременное принятие решений о дальнейшей стратегии лечения. Решение основных причин получения отрицательных результатов посева может помочь врачам разработать альтернативные диагностические подходы и улучшить клинические результаты. Важно отметить, что наиболее значимым фактором, приводящим к отрицательным результатам посева, является применение антибиотиков до взятия образцов для посева [6; 17]. Помимо влияния на результаты посева, применение антибиотиков до проведения аспирации из сустава может также нарушить другие биомаркеры, связанные с перипротезной инфекцией, включая количество лейкоцитов в синовиальной жидкости. В результате диагностика этиологии перипротезной инфекции без учета результатов посева на микрофлору становится

значительно более сложной [7; 12]. Исключив эти факторы, ряд исследователей наблюдал повышение чувствительности бактериальной культуры к питательной среде по сравнению с предыдущими посевами образцов на фоне эмпирической антибиотикотерапии. Чувствительность культуры при предоперационной аспирации составила 86%, а при бакпосеве тканей, взятых во время операции — 94% [14]. Таким образом, можно сделать вывод, что применение антибиотиков до момента взятия образца является основной причиной отрицательного результата посева.

В клинической практике отрицательные результаты посева могут быть обусловлены несколькими факторами, включая назначение антибиотиков до взятия образцов для посева, неправильную обработку или транспорт биоматериала, недостаточное разнообразие или ненадлежащее использование специализированных питательных сред для обнаружения нетипичных микроорганизмов или микробов, находящихся в биопленках, а также недостаточное количество материала или неправильные методы сбора образцов тканей. Влияние антибиотиков на результаты посева варьируется от типа антибиотика и чувствительности микроорганизма. Можно лишь сказать, что бета-лактамы являются наиболее часто назначаемыми антибиотиками, приводящими к отрицательным результатам посева, особенно если их назначают до взятия интраоперационных образцов [18].

Еще одним фактором, способствующим отрицательным результатам посева при перипротезной инфекции, является то, что определенные микроорганизмы, такие как анаэробы и прихотливые бактерии, трудно культивировать на обычных средах из-за их уникальных требований к росту (например, *Listeria*, *Cutibacterium acnes*, *Brucella* и *Coxiella burnetii*, а также медленно растущие микобактерии и грибы) [8; 12]. Как упоминалось ранее, хронические инфекции часто связаны с микроорганизмами, образующими биопленки, которые обладают высокой устойчивостью к стандартному культивированию из-за защитной полисахаридной матрицы, которая их изолирует от ростовых факторов питательной среды, как это наблюдается при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [15-17]. Учет этих фактов может помочь врачам оптимизировать диагностические стратегии для повышения чувствительности микробиологической диагностики.

На территории Российской Федерации при первичном эндопротезировании для профилактики развития ППИ рекомендуется введение цефазолина или цефуроксима за 40 минут до оперативного вмешательства. При высоком риске MRSA или же аллергической реакции на це-

фалоспориновый ряд применяют ванкомицин/даптомицин за 120 мин до начала оперативного лечения (СКАТ). При длительных операциях, продолжительность которых превышает 2 часа, рекомендовано интраоперационное введение антибиотиков [14].

Многочисленные клинические исследования доказали, что основным условием эффективной антибактериальной профилактики является высокая и быстрая бактерицидная активность препаратов, направленная преимущественно на грамположительные микроорганизмы, самыми оптимальными из которых являются цефазолин и цефуроксим (I и II поколение бета-лактамов), при этом применение III поколения цефалоспоринов не приводило к существенному увеличению эффективности лечения, но зато провоцировало риск развития мультирезистентных MR-штаммов [17-19].

Перспективным в области профилактики ППИ при протезировании крупных суставов является применение даптомицина, преимущество которого перед ванкомицином является более высокая и быстрая бактерицидная активность в отношении стафилококков, в том числе MRSA и чувствительных к оксациллину штаммов. Немаловажным фактором, свидетельствующим в пользу даптомицина, это его воздействие как на планктонные формы, так и сессильные (входящие в состав биопленки), что крайне актуально при лечении хронической ППИ [20].

В современной ортопедии все чаще встречается тенденция применения костного цемента в сочетании с антибиотиком для локальной антибиотикопрофилактики при протезировании сустава, причем данный метод лечения является общепризнанным в особенности у пациентов с высоким риском развития ППИ. В этом случае для профилактики используется гентамицин/тобрамицин в низких дозах 0,5-1,0 г на 40 г костного цемента [21].

В источниках литературы описаны 4 основные схемы антибиотикопрофилактики при протезировании крупных суставов: ультракороткая, кратная, укороченная и продолжительная. Ультракороткая профилактика – это одна доза антибиотика (чаще цефазолина), которая вводится за 40 мин до операции в качестве премедикации, дальнейшее введение препарата показано при продолжительных оперативных вмешательствах (более трех часов). Кратная схема введения антибактериальных препаратов представляет собой однократное введение препарата во время премедикации, затем с интервалом 6-8 часов вводят 2-3 дозы препарата в течение суток. Укороченная схема терапии предусматривает введение антибиотика для премедикации и далее курсом в течение 48 часов после операции, а продолжительная

заключается в назначении препарата за 12 часов и более до оперативного вмешательства и затем на протяжении нескольких дней после операции [21; 22].

Следует тщательно анализировать клинические случаи ППИ, чтобы более корректно определять показания для антибиотикотерапии широкого спектра действия, которая является дорогостоящей, существенно подавляет нормальную микрофлору и может оказывать разнообразные токсические эффекты [23]. Так для ранних послеоперационных ППИ характерен широкий спектр возбудителей, то есть высокий уровень полимикробной инфекции, что в целом оправдывает назначение схемы антибиотикотерапии широкого спектра действия, которая, как правило, включает в себя бета-лактамы [8; 24].

Напротив, острые гематогенные ППИ почти всегда (99%) мономикробны и, как правило, обусловлены MRSA и стрептококками, в этих случаях цефазолин или клотримоксид являются антибиотиками первой линии. Цефалоспорины третьего поколения рекомендуются при подозрении на грамотрицательные палочки, при этом определение источника инфекции является дополнительным шагом для выбора антибиотика [24].

Наконец, для поздних хронических ППИ срочное хирургическое вмешательство не требуется, выбор начальной схемы приема антибиотиков определяется свежими микробиологическими результатами и предыдущими посевами интраоперационных образцов, если пациент ранее находился на лечении. Назначение антибиотика также зависит от количества предыдущих операций и применяемой хирургической стратегии (обменная артропластика или окончательное или временное удаление имплантата). Этот тип течения ППИ часто вызван микробами с низкой вирулентностью, такими как коагулазо-отрицательные стафилококки с высоким уровнем устойчивости к метициллину, например *Staphylococcus epidermidis*, а также анаэробными бактериями, например *Cutibacterium acnes*, комбинированная антибактериальная терапия широкого спектра действия в таком случае не показана [25].

Для пациентов в критическом состоянии антибиотикотерапия широкого спектра действия обычно назначается быстро и как правило включает в себя аминогликозид для усиления антибактериальной активности, если у пациента ранее не развилась тяжелая почечная недостаточность. После получения микробиологических результатов следует немедленно адаптировать схему антибактериальной терапии от эмпирической до патоген-специфической.

Видовая принадлежность микроорганизма также может влиять на продолжительность ле-

чения, клинический опыт показывает, например, что ППИ, вызванные *S. aureus*, требуют более длительного лечения, чем более восприимчивые к антибиотикам стрептококковые или энтерококковые инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Операции по замене сустава являются одними из самых распространенных хирургических вмешательств в мире, при этом ППИ развивается в 1-2% случаев операций по замене сустава. Несмотря на значительное снижение риска инфицирования в ортопедической хирургии в последние годы наблюдается рост частоты антибиотикорезистентных инфекций. Антибиотикопрофилактика в современной ортопедии должна быть направлена на минимально необходимое воздействие препарата – подавление активности микроорганизмов на момент разреза, продолжающееся в течении нескольких часов после ушивания раны. При исключении или максимальном уменьшении факторов риска целесообразность в назначении длительных схем введения антибактериальных препаратов отсутствует, поскольку даже краткосрочная схема профилактики признана в этом случае не менее эффективной. При краткосрочных схемах антибиотикотерапии многократно уменьшается риск развития побочных лекарственных реакций, при этом также снижается риск развития потенциальной резистентности микроорганизмов к используемому антибактериальному препарату.

Клиническая диагностика перипротезных инфекций может осложняться из-за вялого течения хронических инфекций, трудностей культивирования бактерий с низкой вирулентностью и широкого разнообразия антибиотикорезистентных фенотипов микроорганизмов. Точная и быстрая идентификация видовой принадлежности микроорганизма(ов) и их чувствительности к антибиотикам имеет решающее значение для успешного лечения и повышения выживаемости пациентов.

Оптимальная врачебная тактика при перипротезной инфекции должна сочетать в себе хирургическое вмешательство и длительную высокодозную антибиотикотерапию. В зависимости от клинической картины применяются две совершенно противоположные хирургические тактики: сохранение протеза с последующей санацией, синовэктомией и заменой подвижных элементов при острой инфекции, пока продолжается образование биопленки; или полное удаление протеза с последующей артропластикой в одно- или двухэтапном режиме при хронической инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cortés-Penfield N., Tai D. B. G., Hewlett A. Orthopedic infectious diseases: a survey on the composition and perceived value of an emerging subspecialty clinical service. *J Bone Jt Infect.* 2024;9(3):161-165. doi:10.5194/jbji-9-161-2024
2. Patel R. Periprosthetic Joint Infection. *N Engl J Med.* 2023;388(3):251-262. doi:10.1056/NEJMra2203477
3. Frear A. J., Shannon M. F., Sadhwani S., Kamson A. O., Smith C., Patterson C. G., Wong V. R., Plate F. J., Urish K. L. Type of acute periprosthetic joint infection may not affect failure of debridement, antibiotics, and implant retention after total knee arthroplasty. *J Bone Jt Infect.* 2025;10(4):225-235. doi: 10.5194/jbji-10-225-2025.
4. Lee W. S., Park K. K., Cho B. W., Park J. Y., Kim I., Kwon H. M. Risk factors for early septic failure after two-stage exchange total knee arthroplasty for treatment of periprosthetic joint infection. *J Orthop Traumatol.* 2024;25(1):6. doi: 10.1186/s10195-024-00750-w.
5. Chen W., Klemm C., Smith E. J., Tirumala V., Xiong L., Kwon Y. M. Outcomes and Risk Factors Associated With Failures of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in Patients With Acute Hematogenous Periprosthetic Joint Infection. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29(23):1024-1030. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00939. PMID: 33620172.
6. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C., Ferrucci L., Gilroy D. W., Fasano A., Miller G. W., Miller A. H., Mantovani A., Weyand C. M., Barzilai N., Goronzy J. J., Rando T. A., Effros R. B., Lucia A., Kleinstreuer N., Slavich G. M. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822-1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675
7. Renz N., Trampuz A., Perka C., Rakow A. Outcome and Failure Analysis of 132 Episodes of Hematogenous Periprosthetic Joint Infections-A Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(4):ofac094. doi: 10.1093/ofid/ofac094.
8. Friedl S., Faulhaber S., Hupp M., Uçkay I. Selection of new pathogens during antibiotic treatment or prolonged antibiotic prophylaxis in orthopedic surgery. *Eur. Soc. Med.* 2024;12:1-23. doi: 10.18103/mra.v12i4.5277.
9. Soundarrajan D., Rajkumar N., Dhanasekararaja P., Rithika S., Rajasekaran S. A Comparison of Outcomes of Culture positive and Culture negative Acute Knee Prosthetic Joint Infection following Debridement, Antibiotics and Implant Retention (DAIR). *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023 Aug;33(6):2375-2383. doi: 10.1007/s00590-022-03445-2.

10. Drago L., Fidanza A., Giannetti A., Ciuffoletti A., Logroscino G., Romanò C. L. Correction: Drago et al. Bacteria Living in Biofilms in Fluids: Could Chemical Antibiofilm Pretreatment of Culture Represent a Paradigm Shift in Diagnostics? *Microorganisms* 2024, 12, 259. *Microorganisms*. 2024;12(12):2577. Published 2024 Dec 13. doi:10.3390/microorganisms12122577
11. Zendeli F., Jędrusik A., Schaefer R. O., Albrecht D., Betz M., Waibel F. W. A., Gröber T., Kühne N., Könneker S., Uçkay İ. Pathogen-Specific Risk for Iterative Surgical Debridement in Orthopedic Infections: A Prospective Multicohort Analysis. *J Clin Med*. 2025;14(24):8750. doi: 10.3390/jcm14248750.
12. Veerman K., Raessens J., Telgt D., Smulders K., Goosen J. H. M. Debridement, antibiotics, and implant retention after revision arthroplasty : antibiotic mismatch, timing, and repeated DAIR associated with poor outcome. *Bone Joint J*. 2022;104-B(4):464-471. doi: 10.1302/0301-620X.104B4.BJJ-2021-1264.R1.
13. Brüggemann A., Hailer N. P. Never mind the bug: no differences in infection-free survival after periprosthetic joint infections with *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative *Staphylococcus*, or *Streptococcus*. *Front Microbiol*. 2025;15:1503928. doi:10.3389/fmicb.2024.1503928
14. Ertan M. B., Ayduğan M. Y., Evren E., İnanc İ., Erdemli E., Erdemli B. Differences of microbial growth and biofilm formation among periprosthetic joint infection-causing species: an animal study. *Int Microbiol*. 2025;28(7):1483-1493. doi: 10.1007/s10123-024-00629-0.
15. Veerman C. M., Goosen J. H. M., Telgt D. S. C., Rijnen W. H. M., Nabuurs M. H., Wertheim H. F. L. Assessment of antimicrobial mismatches in empirical treatment in early PJI after aseptic revision arthroplasty. *JAC Antimicrob Resist*. 2022;4(6):124. doi:10.1093/jacamr/dlac124.
16. Hernandez N. M., Petis S. M., Hanssen A. D., Sierra R. J., Abdel M. P., Pagnano M. W. Infection After Unicompartmental Knee Arthroplasty: A High Risk of Subsequent Complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2019;477(1):70-77. doi: 10.1097/CORR.0000000000000372.
17. Zhu M. F., Kim K., Cavadino A., Coleman B., Munro J. T., Young S. W. Success Rates of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in 230 Infected Total Knee Arthroplasties: Implications for Classification of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2021;36(1):305-310.e1. doi: 10.1016/j.arth.2020.07.081.
18. Cortes-Penfield N., Krsak M., Damioli L., Henry M., Seidelman J., Hewlett A., Certain L. How We Approach Suppressive Antibiotic Therapy Following Debridement, Antibiotics, and Implant Retention for Prosthetic Joint Infection. *Clin Infect Dis*. 2024;78(1):188-198. doi: 10.1093/cid/ciad484.
19. Fink B., Schuster P., Schwenninger C., Frommelt L., Oremek D: A standardized regimen for the treatment of acute postoperative infections and acute hematogenous infections associated with hip and knee arthroplasties. *J Arthroplasty* 2017;32:1255-1261.
20. Flaten D., Berrigan L., Spirikina A., Gin A. Risk of Treatment Failure for Prosthetic Joint Infections: Retrospective Chart Review in an Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Program. *Can J Hosp Pharm*. 2023;76(1):14-22. doi: 10.4212/cjhp.3264.
21. Tran A. A., Prasad V. Visualizing the randomized sham-controlled trial in orthopedic research: proposed steps to conducting a total knee arthroplasty randomized controlled trial. *Journal of effectiveness research*. 2023; 12(3): e210275. <https://doi.org/10.57264/cer-2021-0275>.
22. Izakovicova P., Borens O., Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. 2019;4(7):482-494. doi:10.1302/2058-5241.4.180092.
23. Davidson D. J, Spratt D., Liddle A. D. Implant materials and prosthetic joint infection: the battle with the biofilm. *EFORT Open Rev*. 2019;4(11):633-639. doi:10.1302/2058-5241.4.180095.
24. Kranjec C., Morales Angeles D., Torrisen Mårli M., et al. Staphylococcal Biofilms: Challenges and Novel Therapeutic Perspectives. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2):131. doi:10.3390/antibiotics1002013.
25. Khakzad T., Karczewski D., Thielscher L., et al. Prosthetic Joint Infection in Mega-Arthroplasty Following Shoulder, Hip and Knee Malignancy-A Prospective Follow-Up Study. *Life (Basel)*. 2022;12(12):2134. doi:10.3390/life12122134.

Подписано в печать: 24.03.2026 г.

Дата выхода в свет:

Формат 60x84/8. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 8,5. Тираж 27 экземпляров.

Распространяется бесплатно.

Отпечатано в Издательском доме

ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»

Адрес типографии: 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7