



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

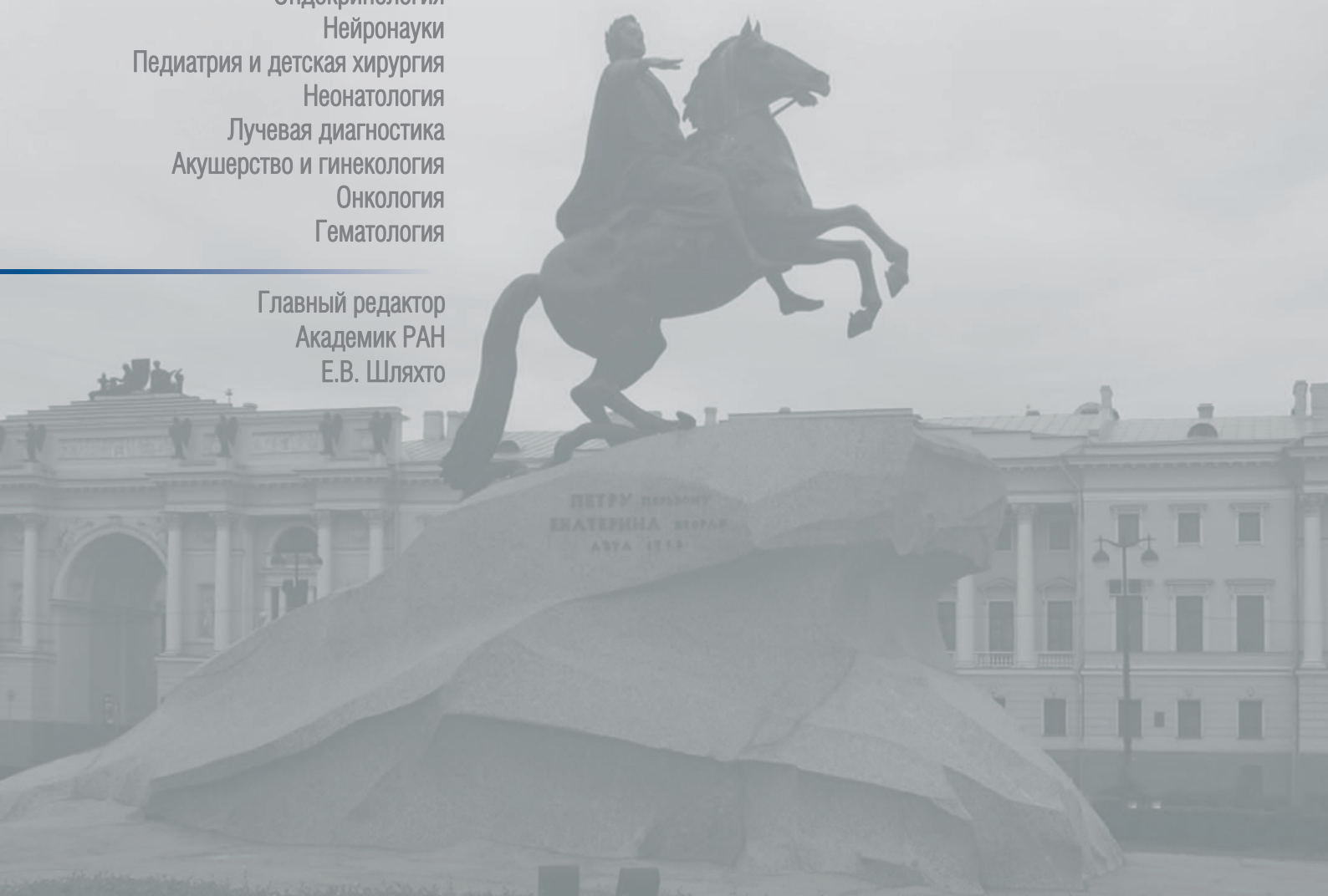
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 13 № 4 / 2026

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

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 13 № 4 / 2026

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

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**УЧРЕДИТЕЛЬ: Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:
Конради А. О.
Галагудза М. М.
Успенский В. Е.

ISSN 2311-4495 (печатная версия)
ISSN 2410-5155 (электронная версия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Докшин П. М.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Дорохина А. А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

Журнал включен в РИНЦ, ядро РИНЦ, RSCI

Журнал включен в Перечень изданий, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией (К2)

Журнал включен в Белый список (2 уровень)

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

Тематическая рассылка по специалистам

Техническое редактирование — А. А. Дорохина.

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

Издатель: ФОНД «ФОНД АЛМАЗОВА»

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

Телефон: +7(812)702-37-16

Отпечатано в типографии «ФастПринт»:

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

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

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Выход в свет 07.09.2026. Свободная цена

18+

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

Vladimir Uspenskii

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

SCIENTIFIC EDITOR

Pavel Docshin

EXECUTIVE SECRETARY

Alisa Dorohina

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)

A. Chesnikova (Rostov-on-Don)

M. Darenskaya (Irkutsk)

A. Efremushkina (Barnaul)

A. Galyavich (Kazan)

E. Grineva (St. Petersburg)

Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)

V. Kashtalov (Kemerovo)

V. Klimontov (Novosibirsk)

A. Korovin (Kuban)

D. Korolev (St. Petersburg)

A. Kostareva (St. Petersburg)

D. Lebedev (St. Petersburg)

Yu. Lopatin (Volgograd)

S. Makarov (Kemerovo)

A. Malashicheva (St. Petersburg)

M. Melikyan (Moscow)

O. Moiseeva (St. Petersburg)

M. Neimark (Barnaul)

I. Nikitina (St. Petersburg)

K. Protasov (Irkutsk)

V. Ryabov (Tomsk)

D. Ryzhkova (St. Petersburg)

D. Sadykova (Kazan)

A. Samorodov (Ufa)

A. Savchenko (Krasnoyarsk)

K. Shapovalov (Chita)

O. Sirotkina (St. Petersburg)

V. Troyan (Moscow)

V. Usov (Novosibirsk)

T. Vavilova (St. Petersburg)

N. Volkova (Rostov-on-Don)

V. Weber (Veliky Novgorod)

I. Zakharova (Moscow)

S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)

R. Ferrari (Italy)

G. Hansson (Sweden)

R. Hehlmann (Germany)

D. Kerr (USA)

G. Massard (France)

T. Sejersen (Sweden)

G. Sjöberg (Sweden)

O. Söder (Sweden)

T. Szili-Torok (Netherlands)

J. Vaage (Norway)

O. Berkovich (St. Petersburg)

M. Chernyavsky (St. Petersburg)

S. Dzemeshevich (Moscow)

V. Fadeev (Moscow)

A. Golovkin (St. Petersburg)

E. Golukhova (Moscow)

A. Gudkova (St. Petersburg)

I. Guryeva (Moscow)

A. Kaluev (St. Petersburg)

M. Karpenko (St. Petersburg)

R. Karpov (Tomsk)

S. Kozyrev (St. Petersburg)

G. Kukharchik (St. Petersburg)

Yu. Lishmanov (Tomsk)

V. Lomivorotov (Novosibirsk)

L. Maslov (Tomsk)

V. Mazurok (St. Petersburg)

G. Melnichenko (Moscow)

E. Mikhailov (St. Petersburg)

M. Mosoyan (St. Petersburg)

A. Nedoshivin (St. Petersburg)

A. Neumark (St. Petersburg)

I. Poddubny (Moscow)

V. Puzyrev (Tomsk)

G. Salogub (St. Petersburg)

K. Samochernykh (St. Petersburg)

M. Shevtsov (St. Petersburg)

S. Sidorkevich (St. Petersburg)

V. Tkachuk (Moscow)

G. Trufanov (St. Petersburg)

S. Villevalde (St. Petersburg)

E. Zaklyazmenskaya (Moscow)

I. Zazerskaya (St. Petersburg)

A. Zhloba (St. Petersburg)

N. Zvartau (St. Petersburg)

Registration certificate ПИ № ФС77-89748 on 22.07.2025

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

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

the Russian Science Citation Index Core, RSCI

The journal is included in the List of Recommended Publications

by the Higher Attestation Commission (HAC) of Russia (K2 category)

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

Citation Index

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

Technical Editor — A. A. Dorohina.

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

Publisher: FOUNDATION «ALMAZOV FOUNDATION»**Address of editorial office and publishing house:**

197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str., 2.

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

Printed by Typography FastPrint:

29 Ivana Chernykh str., St. Petersburg.

Manuscript submission and correspondence with authors,

advertising and subscription — **e-mail:** bulleten@almazovcentre.ru**Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996**Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written
permission of publisher.*Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.*

Published September 07, 2026. Open price

18+

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

322 Старшинова А. А., Федотов П. А., Мусаева Б. Б., Миронова Е. С., Сабирова А. Р., Шарипов Р. А., Кудлай Д. А., Шляхто Е. В.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОГЕННЫМ САРКОИДОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

339 Майская Е. Д., Маслакова А. В., Юрьева С. В., Дурягина Т. М., Кундозерова П. В., Мишенев С. С., Савичева О. О., Абышов Ф. А., Смирнова П. Д., Бойчук А. С.
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

349 Володичева Н. С., Жабина Е. С., Трешкур Т. В.
БЕРЕМЕННЫЕ С ЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРИТМИЕЙ НА ФОНЕ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА И БЕЗ НЕЕ: ЕСТЬ ЛИ РАЗЛИЧИЯ В ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТИ?

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

359 Ионов М. В., Емельянов И. В., Ващенко В. В., Воронин Я. П., Гайбалиев Э. Э., Ковальчук С. В., Конради А. О.
ПРОГНОЗНАЯ МОДЕЛЬ НАЗНАЧЕНИЯ САМОКОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ АМБУЛАТОРНЫМ ПАЦИЕНТАМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

РАДИОЛОГИЯ

371 Ширяева Ю. В., Михайлова Н. В., Рыжкова Д. В.
ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛОМА ПРИ РАДИАЦИОННОЙ НЕФРОПАТИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА БИОМАРКЕРОВ

ГЕМАТОЛОГИЯ И ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

388 Медетова Д. М., Карпова Ю. И., Власов В. С., Ковалева Д. Д., Черныш Н. Ю., Миролюбова Ю. В., Вавилова Т. В.
ВЫЯВЛЕНИЕ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК НА АВТОМАТИЧЕСКОМ АНАЛИЗАТОРЕ КЛЕТОК КРОВИ MINDRAY MC-80

ТКАНЕВЫЕ, КЛЕТОЧНЫЕ, ГЕНОМНЫЕ И ПРОТЕОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

399 Цыпилева А. С., Флорен Д. Д., Докшин П. М., Малашичева А. Б.
КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ И ТЕХНОЛОГИИ ИММОРТАЛИЗАЦИИ В ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПЛАТФОРМАМ

CONTENT

CARDIOVASCULAR DISEASES

322 Anna A. Starshinova, Petr A. Fedotov, Bulgun B. Musaeva, Elena S. Mironova, Adilya R. Sabirova, Raul A. Sharipov, Dmitry A. Kudlay, Evgeny V. Shlyakhto
SPECIFICS OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CARDIAC SARCOIDOSIS (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASES)

339 Yekaterina D. Mayskaya, Anastasiya V. Maslakova, Svetlana V. Yur'yeva, Tat'yana V. Duryagina, Polina V. Kundozerova, Stepan S. Mishenev, Ol'ga O. Savicheva, Fakhraddin A. Abyshov, Polina D. Smirnova, Anastasiya S. Bojchuk
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE IMPLEMENTATION OF RECOMMENDATIONS ON LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE NORTH-WESTERN FEDERAL DISTRICT

349 Nataliia S. Volodicheva, Ekaterina S. Zhabina, Tatyana V. Treshkur
VENTRICULAR ARRHYTHMIAS IN PREGNANT WOMEN WITH AND WITHOUT STRUCTURAL HEART DISEASE: ARE THERE DIFFERENCES IN OUTCOMES?

COMPUTER MODELING AND EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH

359 Mikhail V. Ionov, Igor V. Emelyanov, Vladislav V. Vashchenkov, Yakov P. Voronin, Emil E. Gaibaliev, Sergey V. Kovalchuk, Aleksandra O. Konradi
PREDICTIVE MODEL FOR RECOMMENDING HOME BLOOD PRESSURE MONITORING IN OUTPATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

RADIOLOGY

371 Yulia V. Shiryaeva, Ninel V. Mikhailova, Darya V. Ryzhkova
DOSE-DEPENDENT ALTERATIONS IN THE METABOLOME DURING RADIATION NEPHROPATHY: CURRENT INSIGHTS AND BIOMARKER DISCOVERY PROSPECTS

HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

388 Dina M. Medetova, Yulia I. Karpova, Vladimir S. Vlasov, Darya D. Kovaleva, Natalia Yu. Chernysh, Yulia V. Mirolyubova, Tatyana V. Vavilova
DETECTION OF BLAST CELLS ON THE MINDRAY MC-80 AUTOMATIC BLOOD CELL ANALYZER

TISSUE, CELL, GENOMIC AND PROTEOMIC TECHNOLOGIES

399 Alina S. Tcypileva, Daria D. Floren, Pavel M. Docshin, Anna B. Malashicheva
CELLULAR SENESENCE AND IMMORTALIZATION TECHNOLOGIES IN TRANSLATIONAL MEDICINE: FROM FUNDAMENTAL MECHANISMS TO THERAPEUTIC PLATFORMS

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 616.127-07-08:616-002.182

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-322-338>

Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с кардиогенным саркоидозом (обзор литературы и клинические случаи)

А. А. Старшинова^{1,2}, П. А. Федотов², Б. Б. Мусаева^{1,2}, Е. С. Миронова³, А. Р. Сабирова^{2,3},
Р. А. Шарипов³, Д. А. Кудлай^{4,5,6}, Е. В. Шляхто¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

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

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Диагностика саркоидоза сердца остается сложной задачей и требует проведения дифференциального поиска с исключением других возможных причин патологических изменений. Трудности в диагностике обусловлены отсутствием известных причин заболевания, а также неспецифичностью клинических проявлений. Целью представленного обзора явился анализ данных за последние десять лет, касающихся диагностики саркоидоза сердца. **Материалы и методы:** статья представляет собой обзор современной литературы, посвященной диагностике саркоидоза сердца. Поиск публикаций проводился в международных и отечественных электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar и eLIBRARY. RU. Использовались следующие ключевые слова и их комбинации на английском и русском языках: *cardiac sarcoidosis, sarcoidosis of the heart, cardiac sarcoidosis, heart transplantation for sarcoidosis, diagnosis of sarcoidosis, саркоидоз сердца, кардиальный саркоидоз, трансплантация сердца при саркоидозе, диагностика саркоидоза*. **Результаты.** В обзор включались публикации преимущественно за 2016–2026 гг., а также более ранние фундаментальные исследования и международные клинические рекомендации, имеющие ключевое значение для понимания проблемы. Отбирались систематические обзоры, метаанализы, клинические рекомендации профессиональных сообществ, проспективные и ретроспективные исследования, а также крупные регистры пациентов, посвященные диагностике, лечению и прогнозу саркоидоза сердца. **Заключение:** в данном обзоре сделан акцент на современных методах диагностики и тактике ведения пациентов с саркоидозом сердца, который представляет собой одно из наиболее тяжелых и неблагоприятных

с прогностической точки зрения проявлений системного саркоидоза. Его диагностика часто задерживается из-за неспецифических симптомов и очагового распределения гранулематозного воспаления в миокарде. Представленные клинические случаи наглядно демонстрируют возможности современной диагностики и лечения пациентов с саркоидозом сердца.

Ключевые слова: аритмии, внезапная сердечная смерть, диагностика, иммуносупрессивная терапия, патогенез, саркоидоз сердца, трансплантация сердца, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Старшинова А. А., Федотов П. А., Мусаева Б. Б. и др. Особенности диагностики и тактики ведения пациентов с кардиогенным саркоидозом (обзор литературы и клинические случаи). *Трансляционная медицина*. 2026;13(4):322–338. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-322-338>; <https://elibrary.ru/sjlfam>

Specifics of diagnosis and management of patients with cardiac sarcoidosis (literature review and clinical cases)

Anna A. Starshinova^{1,2}, Petr A. Fedotov², Bulgun B. Musaeva^{1,2}, Elena S. Mironova³, Adilya R. Sabirova^{2,3}, Raul A. Sharipov³, Dmitry A. Kudlay^{4,5,6}, Evgeny V. Shlyakhto¹

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

² Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁵ Federal State Budgetary Institution “State Scientific Center ‘Institute of Immunology’ Federal Medical-Biological Agency”, Moscow, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Lomonosov Moscow State University”, Moscow, Russia

Corresponding author:

Anna A. Starshinova,
V. A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: starshinova_777@mail.ru

ABSTRACT

Cardiac sarcoidosis remains a diagnostic challenge and requires differential diagnosis to exclude other potential causes of pathological changes. Difficulties in diagnosis stem from the unknown aetiology of the disease, as well as the non-specific nature of its clinical manifestations. The aim of this review is to analyse data published over the last decade concerning the diagnosis of cardiac sarcoidosis. **Materials and Methods.** This article presents a narrative review of contemporary literature on the diagnosis of cardiac sarcoidosis. A search for publications was conducted across international and domestic electronic databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and eLIBRARY.RU. The following keywords and their combinations were used in both English and Russian: *cardiac sarcoidosis*, *heart transplantation for sarcoidosis*, *diagnosis of sarcoidosis*. **Results.** The review predominantly includes publications from 2016–2026, alongside earlier fundamental studies and international clinical guidelines that are pivotal for understanding the issue. Selection criteria encompassed systematic reviews, meta-analyses, professional society clinical guidelines, prospective and retrospective cohort

studies, and large patient registries dedicated to the diagnosis, management, and prognosis of cardiac sarcoidosis. **Conclusion:** This review focuses on modern diagnostic modalities and the management strategy for patients with cardiac sarcoidosis, which represents one of the most severe and prognostically unfavourable manifestations of systemic sarcoidosis. Diagnosis is frequently delayed due to non-specific symptoms and the patchy distribution of granulomatous inflammation within the myocardium. Presented case reports clearly demonstrate the capabilities of contemporary diagnostics and treatment strategies for patients with cardiac sarcoidosis.

Keywords: arrhythmias, sudden cardiac death, diagnosis, immunosuppressive therapy, pathogenesis, cardiac sarcoidosis, heart transplantation, chronic heart failure

For citation: Starshinova AA, Fedotov PA, Musaeva BB, et al. Specifics of diagnosis and management of patients with cardiac sarcoidosis (literature review and clinical cases). *Translational Medicine*. 2026;13(4):322–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-322-338>; <https://elibrary.ru/sjlfam>

Список сокращений: ^{18}F -ФДГ – ^{18}F -фтор-дезоксиглюкоза, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, ВСС – внезапная сердечная смерть, ЖТ – желудочковая тахикардия, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, СС – саркоидоз сердца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз остается этиологически неясным заболеванием с ключевым патоморфологическим признаком – неказеозной гранулемой, возникающей в условиях иммунной дисрегуляции. Эпидемиология заболевания по регионам различна – от десятков случаев на 100 000 в Северной Европе и ряде регионов России до долей единиц в азиатских странах. Пик заболеваемости приходится на молодые и зрелые группы (25–40 лет), со вторым пиком у женщин после 50 лет. Заболеваемость выше у женщин, а хронические формы с экстрапульмонарным вовлечением стойко отражаются на качестве жизни, особенно у людей с профессиональными вредностями [1, 2].

Саркоидоз характеризуется высокой вариабельностью числа органов, вовлеченных в патологический процесс, что существенно повышает диагностическую неопределенность. Клиническое течение заболевания может принимать острый, подострый или хронический характер, а исход варьирует от спонтанной ремиссии до инвалидизирующего хронического течения. Наиболее тяжелые осложнения включают фиброз легких, почечную недостаточность, пораже-

ние сердца, нейросаркоидоз, ознобленную волчанку и потерю зрения вследствие заднего увеита [3].

Поскольку клинические проявления саркоидоза нередко неспецифичны, для подтверждения диагноза в большинстве случаев требуется гистологическое исследование гранулем.

Несмотря на сохраняющуюся неопределенность в вопросе этиологии, накопленные данные свидетельствуют о полифакторном и об аутоиммунном генезе заболевания. Предполагается, что запуск гранулематозного процесса происходит при контакте с одним или несколькими антигенами, обладающими иммуностимулирующим потенциалом. В качестве возможных триггеров рассматриваются инфекционные агенты, компоненты вакцин, а также различные неорганические вещества [5].

Хронический саркоидоз формируется приблизительно у 10–30 % пациентов и характеризуется длительным (>2–5 лет) сохранением клинических проявлений и морфологических признаков гранулематозного воспаления [7].

Заболевание имеет вариабельное клиническое течение, которое может включать: прогрессирующее поражение легких с развитием фиброза и дыхательной недостаточности, кардиальные осложнения (аритмии, сердечная недостаточность, риск внезапной смерти), неврологические проявления (нейросаркоидоз), офтальмологические нарушения (хронический увеит с риском потери зрения), системные осложнения, включая поражение почек и кожи.

Основные осложнения хронического саркоидоза включают: фиброз легких (до 25 % случаев), тяжелые кардиальные проявления (5–7 %), почечную

недостаточность (3–5 %), утрату зрения вследствие увеита [8, 9].

Прогноз хронического саркоидоза во многом определяется локализацией поражения: кардиальные, неврологические и легочные формы ассоциируются с наибольшим риском инвалидизации и летального исхода.

Хронический саркоидоз определяется как заболевание, характеризующееся персистирующим воспалением и формированием специфических гранулем, способных поражать различные органы и системы. Несмотря на значительное количество проведенных исследований, многие механизмы патогенеза и клинические закономерности остаются недостаточно изученными [1, 4].

Клинические проявления хронического саркоидоза варьируют в зависимости от локализации поражения и индивидуальных особенностей пациента. Хотя описаны наиболее типичные сочетания органных поражений, они не позволяют с высокой точностью прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Вместе с тем их выявление подчеркивает необходимость внимательного и комплексного обследования как при впервые диагностированном саркоидозе, так и при длительном вовлечении одного органа.

Диагностика хронического саркоидоза остается сложной задачей и требует дифференциального поиска с исключением других возможных причин патологических изменений.

Особое место среди осложнений хронического саркоидоза занимает кардиальное вовлечение, которое может оставаться субклиническим, но нередко приводит к развитию жизнеугрожающих состояний, включая тяжелые аритмии, прогрессирующую сердечную недостаточность и внезапную сердечную смерть. Именно поэтому саркоидоз сердца рассматривается как одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных проявлений системного заболевания, требующее особого внимания как в клинической диагностике, так и в выборе оптимальных терапевтических стратегий. Целью представленного обзора явилось проведение анализа данных за последние десять лет, касающихся диагностики саркоидоза сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статья представляет собой обзор современной литературы, посвященной диагностике саркоидоза сердца. Поиск публикаций проводился в международных и отечественных электронных базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar и eLIBRARY.RU.

Использовались следующие ключевые слова и их комбинации на английском и русском языках: cardiac sarcoidosis, heart transplantation for sarcoidosis, diagnosis of sarcoidosis, саркоидоз сердца, кардиальный саркоидоз, трансплантация сердца при саркоидозе, диагностика саркоидоза.

В обзор включались публикации преимущественно за 2016–2026 гг., а также более ранние фундаментальные исследования и международные клинические рекомендации, имеющие ключевое значение для понимания проблемы. Отбирались систематические обзоры, метаанализы, клинические рекомендации профессиональных сообществ, проспективные и ретроспективные исследования, а также крупные регистры пациентов, посвященные диагностике, лечению и прогнозу саркоидоза сердца.

С целью формирования графических изображений применялась программа FigureLabs ([<https://figurelabs.com>]([<https://figurelabs.com>])).

1. ВЫЯВЛЕНИЕ САРКОИДОЗА СЕРДЦА

За последние 25 лет выявление саркоидоза сердца (СС) выросло, что связано с улучшением диагностики, в том числе методов визуализации [10]. Приблизительно 5 % пациентов с саркоидозом имеют клинические проявления, свидетельствующие о поражении сердца. Кардиальные клинические проявления преобладают над экстракардиальными, однако у 20 % пациентов болезнь протекает бессимптомно [11]. Распространенность СС существенно меняется в зависимости от популяции, географического региона и применяемых диагностических методов. Согласно данным аутопсий, морфологические признаки кардиального вовлечения находят у 20–30% пациентов с системным саркоидозом, однако прижизненно клинически значимые проявления обнаруживаются лишь у 5 % больных [12]. С внедрением методов визуализации высокой чувствительности, таких как кардиальная МРТ с контрастированием и позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-ФДГ, частота диагностируемого поражения сердца существенно возросла, особенно в бессимптомных случаях [13, 14]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительных географических различиях: в Японии частота вовлечения сердца при саркоидозе достигает 25–58 % [15, 16], тогда как в Европе и Северной Америке она составляет 5–10 % [17]. Общая распространенность СС в общей популяции оценивается в 2–7 случаев на 100 000 человек [18], однако истинная заболеваемость, вероятно, выше из-за высокого числа недодиагностированных субклинических форм (табл. 1).

Таблица 1. Выявление саркоидоза сердца в мире**Table 1.** Detection of cardiac sarcoidosis worldwide

Метод диагностики	Распространенность
Клиническая симптоматика	≈ 5–7 % пациентов с саркоидозом
Субклинические формы	≈ 25–30 % (при ПЭТ КТ/МРТ)
Аутопсийные данные (США)	До 20–29 % пациентов
Аутопсийные данные (Япония)	До 58–70 % пациентов

По представленным в таблице 1 данным, до 50 % случаев СС остаются нераспознанными при жизни [19].

1.1. Клинические проявления

Саркоидоз чрезвычайно гетерогенен в отношении анатомической локализации поражения, скорости прогрессирования заболевания и ответа на иммуномодулирующую терапию, что делает точную диагностику и мониторинг заболевания затруднительными.

Сердечные проявления зависят от локализации и степени активности заболевания. Они могут варьироваться от бессимптомного течения до желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокады, сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти. Наджелудочковые аритмии встречаются реже.

Диагностика саркоидоза сердца представляет собой клинические проблемы, вызванные фенотипическим и гистологическим совпадением с другими воспалительными заболеваниями сердца. Диагноз следует заподозрить у пациентов с экстракардиальным саркоидозом вне зависимости от наличия клинических проявлений. Для постановки СС необходимо соблюдение двух критериев: гистологических и клинических. К гистологическому критерию относится обнаружение неказеозных эпителиоидных гранул в эндомикардиальном биоптате или другом хирургическом образце [1]. Клинические и функциональные проявления саркоидоза сердца разнообразны. Проявления могут быть от легких до крайне тяжелых, вплоть до внезапной сердечной смерти.

Клинические проявления:

1. Аритмии

- Желудочковые тахикардии (ЖТ) – наиболее характерное проявление. Часто устойчивые, могут быть первым симптомом болезни.

- Брадикардия и блокады проводимости – включая АВ-блокаду II–III степени (особенно у молодых людей).

- Фибрилляция желудочков – редкое, но потенциально фатальное проявление. АВ-блокада может быть первым и единственным проявлением

СС, особенно у пациентов < 60 лет без очевидных причин.

2. Сердечная недостаточность (СН)

- Чаще всего развивается в результате инфильтрации миокарда и/или дилатации.

- Проявляется одышкой, отеками, снижением толерантности к физической нагрузке.

- Может быть как с сохраненной, так и с сниженной фракцией выброса (HFpEF/HFrEF).

3. Обмороки (синкопальные состояния)

- Часто обусловлены аритмиями или АВ-блоком.

- Синкопе может предшествовать внезапной сердечной смерти.

4. Боль в грудной клетке/стенокардия

- Может быть связана с гранулематозным воспалением коронарных артерий.

5. Внезапная сердечная смерть (ВСС)

- Может стать первым проявлением СС. Часто связана с рефрактерными желудочковыми аритмиями или полным АВ-блоком.

Выявление некоторых синдромов может потребовать исключения саркоидоза сердца (табл. 2).

Электрокардиограмма обычно имеет отклонения от нормы у пациентов с клинически манифестным СС. Нарушения включают блокаду проводимости различной степени, в том числе изолированную блокаду ножки пучка Гиса, патологические зубцы Q (паттерн псевдоинфаркта) изменения ST-T и редко эpsilon-волны. У бессимптомных пациентов эти нарушения обнаруживаются лишь в 3,2–8,6 % [12].

Такие триггеры, как жалобы на усиленное сердцебиение, обмороки, атипичная боль в груди, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, а также данные физикального осмотра (вздутие яремных вен, шумы при аускультации сердца, ритм галопа, смещение сердечного толчка) или необъяснимая сердечная недостаточность, должны побудить врача-клинициста начать обследование для выявления саркоидоза сердца с помощью непрерывного амбулаторного монитора ЭКГ (холтеровского) и эхокардиограммы [9, 11].

Таблица 2. Примеры клинических синдромов

Table 2. Examples of clinical syndromes

Синдром	Проявления
Изолированная АВ-блокада	Часто у молодых без структурных причин; требует исключения СС
Желудочковая тахикардия	Моно- или полиморфная; резистентна к лечению; возможна ВСС
Необъяснимая СН	Сниженная ФВ при отсутствии ишемии или гипертензии
Синдром внезапной смерти	В анамнезе синкопе, фибрилляция желудочков, желудочковые тахикардии

Редкие, но клинически значимые изменения: перикардит (острый или хронический), эндокардит с вовлечением клапанов, легочные эмболии (вторично из-за венозного застоя), инфильтративная кардиомиопатия (имитирует амилоидоз или болезнь Фабри).

1.2. Возможности диагностики

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) является одним из важнейших инструментов для диагностики саркоидоза сердца, главным образом путем выявления позднего усиления гадолиния в миокарде с характерным паттерном пятнистого и мультифокального поглощения с сохранением эндокардиальной границы. В ряде исследований была показана связь между поздним усилением гадолиния и плохим прогнозом [14].

Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой наиболее полезна для визуализации участков воспаления миокарда, а также контроля ответа на иммуносупрессивную терапию. Наличие дефектов поглощения 18-фтордезоксиглюкозы и перфузии на ПЭТ связано с более высоким риском сердечной смерти или желудочковой тахикардии. В частности, у пациентов с очаговым воспалением правого желудочка частота событий была в 5 раз выше по сравнению с лицами с нормальной перфузией и метаболизмом, что позволяет предположить, что очаговое поражение правого желудочка может быть маркером более тяжелого заболевания [15].

Расширенная визуализация сердца включает в себя сердечно-сосудистую МРТ и 18-фтордезоксиглюкозо-позитронно-эмиссионную томографию.

Показания к выполнению расширенной визуализации [7, 16]:

1) Пациенты с верифицированным экстракардиальным саркоидозом и одним из нижеперечисленных критериев:

- Один или несколько из следующих симптомов: выраженное сердцебиение продолжительностью более 1–2 недель, предобморков или обморок в анамнезе,

- Одна или несколько из следующих аномалий ЭКГ: полная блокада левой или правой ножки пучка Гиса, наличие необъяснимых патологических зубцов Q в двух или более отведениях, стойкая атриовентрикулярная блокада первой, второй или третьей степени; стойкая или нестойкая желудочковая тахикардия,

- Одна или несколько из следующих эхокардиографических аномалий: нарушение движения региональной стенки, аневризма желудочка, истончение базальной перегородки или снижение фракции выброса левого желудочка менее 50 %;

2) Пациенты без экстракардиального саркоидоза и с одним или более из нижеперечисленных критериев:

- Необъяснимая атриовентрикулярная блокада Мобитц II второй или третьей степени у взрослых в возрасте менее 60 лет,

- Устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия при отсутствии какой-либо известной этиологии;

3) Пациенты с экстракардиальным саркоидозом без текущих симптомов и признаков саркоидоза сердца должны проспективно наблюдаться с помощью серийных (например, ежегодных) клинических обследований и ЭКГ для мониторинга возможного развития признаков и симптомов.

Трудности диагностики заключаются в том, что эндомиокардиальная биопсия имеет низкую чувствительность из-за неоднородного распределения гранулематозного воспаления. Патогномоничные гранулемы с многоядерными гигантскими клетками можно обнаружить лишь в 20 % биоптатов [16], что связано с неравномерным распределением гранул, которые могут охватывать любой слой. Областью миокарда, обычно занимаемой гранулематозными поражениями, является свободная стенка левого желудочка, за которой следуют межжелудочковая перегородка, правый желудочек и иногда стенка предсердия [17, 18].

В то же время методы визуализации являются недостаточно специфичными для точного установления

диагноза. Лабораторные методы также не являются патогномоничными и могут включать анемию, снижение количества лейкоцитов или повышенную скорость оседания эритроцитов [19].

Трансторакальная эхокардиография является наименее чувствительным инструментом для диагностики саркоидоза сердца, однако она специфична, и обнаруженные отклонения могут быть полезны для выявления сердечной дисфункции при наличии экстракардиальных саркоидных гранул. Также, поскольку фракция выброса левого желудочка является одним из самых важных прогностических показателей, после постановки диагноза этот относительно недорогой метод визуализации играет роль в ведении пациентов с саркоидозом сердца [20]. Проспективные исследования показывают, что новые индексы, такие как глобальная продольная деформация, могут иметь преимущество в предоставлении диагностической и прогностической информации по сравнению с традиционной трансторакальной эхокардиографией [17].

Диагноз «саркоидоз сердца» может быть определенным и неопределенным. Определенный саркоидоз сердца устанавливается при обнаружении неказеозной гранулемы при гистологическом исследовании ткани миокарда без выявления альтернативной причины. Поскольку гистологические данные не являются патогномоничными, некоторые эксперты считают диагноз саркоидоза сердца «весьма вероятным» при обнаружении неказеозных гранул.

Неопределенный саркоидоз сердца включает в себя категории: высоковероятный, вероятный и возможный. Этот термин может использоваться в случаях, когда существует неопределенность в отношении диагноза [19].

Пациенты с клинически манифестным саркоидозом сердца имеют 10 % риск внезапной сердечной смерти в течение 5 лет наблюдения. При субклиническом течении риск неизвестен. Одним из прямых осложнений саркоидоза сердца являются желудочковые аритмии, которые являются сильным предиктором смертности [20].

Основные критерии для постановки диагноза: атриовентрикулярная блокада высокой степени или фатальная желудочковая аритмия, базальное истончение межжелудочковой перегородки или аномальная анатомия стенки желудочка, аномально высокое поглощение цитрата ^{67}Ga или ^{18}F -ФДГ-ПЭТ, снижение фракции выброса левого желудочка менее 50 %, отсроченное улучшение на МРТ с усилением гадолинием.

Малые критерии: желудочковые аритмии, зарегистрированные на ЭКГ, отклонение электрической оси сердца или аномальные зубцы Q, дефекты перфузии по данным перфузионной скintiграфии

миокарда, моноцитарная инфильтрация и умеренный или тяжелый интерстициальный фиброз миокарда по данным эндомикардиальной биопсии.

2. ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕНЕЗА САРКОИДОЗА СЕРДЦА

Саркоидоз сердца рассматривается как часть системного саркоидоза – мультисистемного гранулематозного заболевания неясной этиологии. Хотя патогенез саркоидоза сердца остается до конца неясным, однако на сегодняшний день выдвинуты несколько ключевых гипотез (рис. 1), базирующихся на взаимодействии генетических, иммунологических и внешнесредовых факторов [20].

Наиболее широко признана концепция, согласно которой у генетически предрасположенных лиц воздействие неизвестного экзогенного антигена вызывает патологическую иммунную реакцию с активацией CD4^+ Т-лимфоцитов и макрофагов. Это ведет к образованию неказеозных гранул в миокарде, часто с последующим фиброзом и нарушением проводимости [21]. Основу гранулематозного воспаления составляют Th1-ассоциированные цитокины ($\text{IFN-}\gamma$, IL-2), однако в отдельных исследованиях отмечено участие и Th17-ответа [1].

В качестве потенциальных триггеров обсуждаются микобактериальные и пропионибактериальные антигены. ДНК *Mycobacterium tuberculosis* и *Propionibacterium acnes* выявлялись в саркоидных гранулемах, в том числе в тканях сердца, однако причинно-следственная связь пока не доказана [22].

Генетическая предрасположенность к развитию саркоидоза, включая его кардиальную форму, подтверждается ассоциациями с определенными HLA-аллелями, такими как *HLA-DRB1* и *DQB1*, особенно в японской и североευропейской популяциях [5]. Кроме того, в последние годы описаны полиморфизмы в генах *BTNL2*, *ANXA11* и *TNFA*, ассоциированные с риском развития саркоидоза [23].

Некоторые авторы рассматривают возможность аутоиммунного механизма, при котором аутоантитела к структурным белкам миокарда, включая β_1 -адренорецепторы и миозин, способствуют повреждению тканей сердца [17, 18]. Поддерживает эту гипотезу наличие участков воспалительного фиброза и миокардита в биоптатах при отсутствии системных проявлений.

Фиброз и ремоделирование миокарда могут быть следствием как активного гранулематозного воспаления, так и изолированного хронического повреждения, что объясняет диагностическую трудность при поздней стадии СС, когда гранулемы уже отсутствуют, а картина напоминает дилатационную или аритмогенную кардиомиопатию [18].

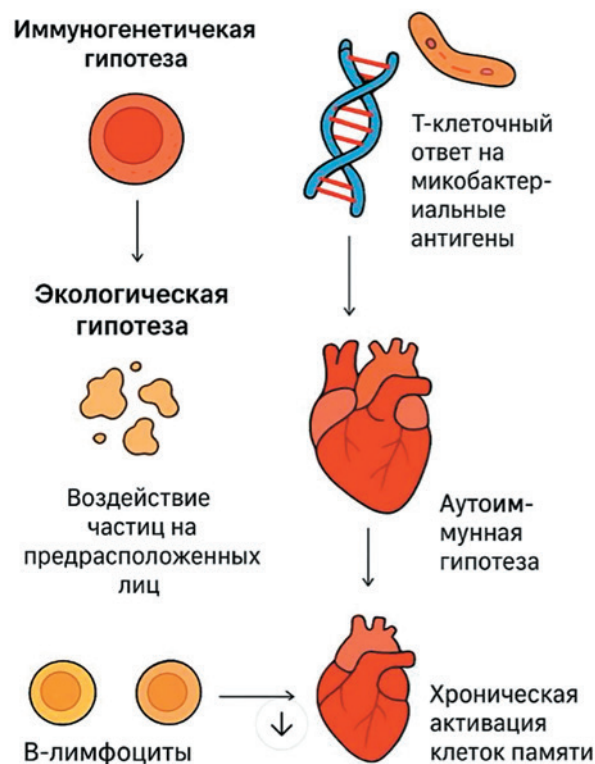


Рис. 1. Гипотезы возникновения саркоидоза сердца

Fig. 1. Hypotheses regarding the etiology of cardiac sarcoidosis

1. Иммунная дисрегуляция с гиперреакцией Т-клеток

Считается, что ключевую роль играет антиген-зависимая активация CD4⁺ Т-лимфоцитов, приводящая к формированию неказеозных гранул в миокарде [1]. Соотношение CD4/CD8 в пораженных тканях повышено. Уровень Th1-цитокинов (IFN- γ , IL-2) повышен на ранних стадиях; на поздних возможен сдвиг к Th17-ответу.

2. Неизвестный внешний антиген/инфекционный триггер

Предполагается, что у генетически предрасположенных лиц **экзогенный антиген** (вирусы, микобактерии, пылевые частицы) запускает хроническую гранулематозную реакцию. Находки ДНК *Propionibacterium acnes* и *Mycobacterium tuberculosis* в биоптатах саркоидных гранул поддерживают эту гипотезу. Однако вирусные антигены в миокарде при саркоидозе сердца не обнаружены систематически.

3. Генетическая предрасположенность

Вовлечение HLA-генов, особенно *HLA-DRB1* и *DQB1*, ассоциировано с СС, особенно в японской и скандинавской популяциях. Генетические полиморфизмы в генах *BTNL2*, *ANXA11*, *TNF α* также

связаны с риском развития саркоидоза. В семьях с саркоидозом наблюдается высокая частота СС среди родственников первой степени.

4. Поражение специфических кардиальных антигенов

Возможен **аутоиммунный механизм**, при котором миокардиальные антигены (например, белки саркомера) становятся мишенью иммунной системы. Обнаружены аутоантитела к миозину, β -адренорецепторам и другим структурным компонентам сердца у пациентов с СС [24].

5. Субклиническое воспаление с фиброзом

У значительного числа пациентов с СС выявляется фиброз миокарда без гранул. Предполагается, что хроническое воспаление может быть малосимптомным или незаметным, но оставляет после себя зону фиброза, особенно в проводящей системе (АВ-узел, пучок Гиса).

Таким образом, в настоящее время саркоидоз сердца трактуется как мультифакторное воспалительное заболевание с преимущественно иммунной природой, развивающееся в условиях генетической предрасположенности и под воздействием потенциальных экзогенных триггеров.

3. СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ САРКОИДОЗА СЕРДЦА

Международный регистр ILLUMINATE-CS (n=512) выявил высокий риск неблагоприятных событий (48 % за 10 лет), причем предикторами стали история VT/фибрилляции, высокий BNP и сниженная фракция выброса ЛЖ. Параллельно активно развиваются исследования диагностических технологий: 68Ga-DOTATATE PET/CT изучается как более удобная альтернатива FDG-PET/CT без сложной подготовки пациентов, а новые биомаркеры изучаются как средства для информативной диагностики и прогностической оценки СС [25].

В терапии изучается применение биологических препаратов: фаза II-исследование позволяет оценить эффективность IL-1 блокирования при стандартной терапии СС. Систематические обзоры подтверждают роль кортикостероидов как базовой терапии, при этом эффективность добавления стандартных иммуносупрессантов (метотрексат, азатиоприн) требует дальнейшего подтверждения. Современные стратегии лечения сердечной недостаточности включают, кроме базовой терапии, также биопрепараты (инфликсимаб/адализумаб), медикаменты для СН и методы поддержки (LVAD, трансплантация) при терминальных стадиях [38].

На сегодняшний день саркоидоз сердца остается одним из наиболее клинически значимых проявлений системного саркоидоза, характеризующимся высокой гетерогенностью симптоматики и трудностями диагностики. В этой связи в последние годы значительно активизировались международные и национальные исследования, направленные на улучшение диагностики, стратификацию риска и оптимизацию терапии СС.

Один из крупнейших международных регистров – ILLUMINATE-CS – объединил данные 512 пациентов с подтвержденным СС и провел стратификацию риска в долгосрочной перспективе. За медиану наблюдения в 3,2 года комбинированная частота неблагоприятных событий (включая смерть, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, жизнеугрожающие желудочковые аритмии) составила 48,7 % в 10-летней перспективе. Ключевыми независимыми прогностическими факторами стали снижение фракции выброса левого желудочка <35 %, история фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии и повышенный уровень BNP [1].

Параллельно развиваются методы неинвазивной визуализации воспалительных очагов. Традиционно используется позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-FDG PET/CT), однако ее чувствительность может снижаться при недостаточной подготовке пациента. В связи с этим

Mayo Clinic инициировала исследование применения нового радиотрейсера 68Ga-DOTATATE, селективно связывающегося с соматостатиновыми рецепторами макрофагов и позволяющего избежать предварительной диеты и повысить специфичность визуализации [2].

Развиваются также молекулярные и биомаркерные подходы к диагностике. Согласно обзору 2024 г., перспективными биомаркерами являются циркулирующие молекулы воспаления, микрорибонуклеиновые кислоты и компоненты внеклеточного матрикса, ассоциированные с активностью СС и степенью фиброза миокарда [3]. Кроме того, в рамках клинического исследования в Mayo Clinic проводится оценка эффективности ингибитора интерлейкина-1 – rilonacept, применяемого в качестве адъювантной терапии у пациентов с активным СС, получающих стандартную иммуносупрессивную терапию [4].

В рамках первого проекта в Университете Пенсильвании проводится разработка иммуногистохимического мультипанельного стандарта, включающего пространственные и фенотипические характеристики гранулем миокарда. Второе исследование в Университете Дьюка направлено на клиническую валидацию трейсера 99mTc-Tilmanocept, специфичного к макрофагам, для ПЭТ-визуализации воспаления в сердечной ткани [5].

Современные исследования значительно расширили представления о диагностике, стратификации риска и терапии саркоидоза сердца.

Крупнейший международный регистр ILLUMINATE-CS (n=512) показал, что 10-летний риск неблагоприятных исходов (смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, фатальные желудочковые аритмии) достигает 48,1 %. К числу независимых предикторов неблагоприятного прогноза отнесены: анамнез желудочковых тахикардий/фибрилляции (HR=2,53), повышенный уровень BNP (HR=1,28 на лог-инкремент), снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) (HR=0,94 на каждые 5 %), а также проведение радиочастотной абляции в анамнезе (HR=2,65) [34].

В области визуализации продолжается активная оценка 68Ga-DOTATATE ПЭТ/КТ как альтернативы стандартной 18F-FDG ПЭТ/КТ. В пилотном исследовании показано 91 % совпадение на уровне пациента и 77 % на сегментном уровне ($\kappa=0,53$). Несмотря на более низкие показатели SUVmax по сравнению с FDG, метод может быть более специфичным в оценке активности воспаления, при этом исключается необходимость предварительной подготовки пациента (низкоуглеводной диеты, голодания) [20, 26].

В терапии саркоидоза сердца начато фазовое исследование II стадии по применению рилон-

септа – ингибитора рецептора интерлейкина-1. Целью является оценка его эффективности в сочетании со стандартной противовоспалительной терапией, прежде всего глюкокортикостероидами (NCT06660732). Результаты ожидаются после завершения клинической фазы.

К настоящему времени глюкокортикостероиды остаются основой лечения СС. Их эффективность подтверждена в снижении воспалительной активности и профилактике аритмий. Применение иммуносупрессантов (метотрексат, азатиоприн) рассматривается как дополнительное, однако требует дальнейшей валидации по данным рандомизированных исследований.

Современные подходы к лечению сердечной недостаточности при СС включают как стандартную медикаментозную терапию (ингибиторы РААС, бета-блокаторы, диуретики), так и применение биологических препаратов (инфликсимаб, адализумаб), а также методов механической поддержки кровообращения (LVAD, трансплантация сердца) при терминальных стадиях.

В 2024 г. Фонд исследования саркоидоза (FSR) поддержал два высокотехнологичных проекта: (1) разработку иммуногистохимического золотого стандарта диагностики СС с использованием пространственного профилирования (Peyster, UPenn) и (2) внедрение нового радиофармпрепарата ^{99m}Tc -Tilmanocept, специфичного к макрофагам, для визуализации миокардиального воспаления (Karra, Duke) (FSR, 2024).

4. РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ СЕРДЦА И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

Пациенты с СС имеют значительно повышенный риск внезапной сердечной смерти, связанной с тяжелыми желудочковыми аритмиями и электрофизиологическими нарушениями. Высокий уровень BNP, сниженная фракция выброса ЛЖ и наличие желудочковых аритмий являются предикторами риска [34].

У пациентов с СС риск внезапной сердечной смерти значительно выше, чем в общей популяции и среди больных другими некоронарогенными кардиомиопатиями. По данным когорты японских пациентов, до 25–65 % случаев смерти при СС обусловлены SCD [35].

В регистре HRS/ACC/АНА отмечается, что частота SCD при нелеченом СС сопоставима с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, но выше при наличии желудочковых аритмий.

Синдром внезапной смерти у пациентов с саркоидозом сердца связан в первую очередь с желудочковыми аритмиями и нарушениями проводимости,

формирующимися на фоне воспаления и рубцевания миокарда. Современные рекомендации (HRS, АНА, ESC) подчеркивают необходимость активного скрининга риска и превентивной имплантации ICD в группах высокого риска.

Клинические факторы риска

- перенесенные эпизоды устойчивой VT/VF;
- выраженное снижение ФВ ЛЖ (<35 %);
- высокая концентрация NT-proBNP или BNP;
- выявление активного воспаления по данным FDG-PET/CT или кардиальной MPT с LGE;
- наличие выраженной рубцовой трансформации миокарда.

Диагностика риска SCD

- ЭКГ и холтеровский мониторинг для фиксации желудочковых аритмий;
- MPT сердца (наличие LGE ассоциировано с 4–5-кратным ростом риска SCD или VT [36]);
- PET/CT для оценки активности воспаления и прогноза.

Профилактика и лечение

- Установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ICD) является ключевым методом предотвращения SCD у больных с СС и высоким риском.
- Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды ± иммуносупрессанты) снижает активность воспаления и частоту аритмий, но не устраняет полностью риск SCD.
- В случае резистентных желудочковых аритмий применяется катетерная абляция, однако эффективность ограничена из-за многоочагового поражения.

5. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СЕРДЦА ПРИ СС: РЕЗУЛЬТАТЫ И ПРОГНОЗЫ

Мультицентрический анализ, проведенный за период 1987–2019 гг., показал наличие саркоидоза сердца у 227 (0,35 %) из 63 947 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца (ОТС). Выживаемость и частота первичного отторжения не отличались от таковых у пациентов без СС (HR 0,86, CI 0,59–1,3; $p=0,446$ для выживаемости; HR 0,849, CI 0,58–1,23; $p=0,394$ для отказа графта). Вероятность отторжения была заметно ниже у пациентов с СС (OR 0,558, CI 0,315–0,985; $p=0,0444$). Частота госпитализаций по инфекциям и post-transplant опухолей была сопоставима с показателями в других группах пациентов [39].

Из 41 447 пациентов с ОТС 289 человек (0,7 %) были трансплантированы из-за РКМ, вызванной СС [40]. 10-летняя выживаемость у лиц с СС составила 73,4 % (64,2–80,6 %) против 59,5 % (58,8–60,1 %)

у остальных ($p=0,002$). Средняя продолжительность жизни после 1999 г. – 11,9 года (8,3–14,6) в группе СС, 9,9 года (4,0–13,1) – в контрольной группе. Частота вторичных исходов: отказ графта, инфекции и повторная трансплантация – схожая (1,38 % vs 1,50 %) [40].

5.1. Кратко- и среднесрочные наблюдения в отдельных центрах

В одном центре (1990–2012 гг.) обследовано 12 пациентов с СС; 1-годовая выживаемость составила 92 %, 5-летняя – 83 %. Ни у одного больного не зарегистрирован рецидив в аллотрансплантате или при прогрессировании внекардиальных проявлений в течение ≈ 1001 мес. наблюдения. Систематический обзор и метаанализ 2021 г. показал, что: 1-летняя выживаемость после ОТИ у пациентов с СС аналогична таковой при других формах ишемической кардиомиопатии; 5-летняя выживаемость выше у пациентов с саркоидозом сердца (RR 0,72; 95 % CI 0,52–0,91); риск острого клеточного отторжения ниже в долгосрочной перспективе (RR 0,38; 95 % CI 0,03–0,72); рецидив после трансплантации наблюдался в ≈ 5 % случаев, что сопоставимо с показателями при гигантоклеточном миокардите (≈ 8 %) [42].

5.2. Практики посттрансплантационного ведения

Обзор на основе опроса 26 центров показал, что трансплантация у пациентов с СС выполнена во всех участвующих организациях, всего – около 194 процедур за 2018 г. На 37,5 % центров отмечен рецидив СС в аллотрансплантате (диапазон 0–50 %). Большинство центров применяют длительный стероидный режим для профилактики рецидивов, а также индукционную терапию у 62,5 % пациентов (Thymoglobulin или Basiliximab). Примерно 34,8 % центров используют PET или MPT сердца для мониторинга рецидива саркоидоза [41].

Таким образом, трансплантация сердца является эффективным методом лечения при терминальной стадии СС. Клинические исходы сопоставимы или даже лучше, чем у пациентов без саркоидоза (выживаемость, частота отторжения, осложнения). Средняя выживаемость после трансплантации – около 10–12 лет, с благоприятным профилем по ряду вторичных рисков. Рецидив саркоидоза в трансплантате редкий (≈ 5 %), но требует терапии и мониторинга. Для оптимального ведения показаны специализированные схемы иммуносупрессии, включая долгосрочные стероиды и продвинутую визуализацию после трансплантации.

Нами представлены два клинических наблюдения пациенток с саркоидозом сердца, которым

была выполнена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике в условиях экстракорпорального кровообращения. В первом случае у пациентки 43 лет саркоидоз сердца манифестировал под маской гипертрофической кардиомиопатии с исходом в дилатацию, диагноз верифицирован лишь при гистологическом исследовании эксплантата. Во втором случае у пациентки 52 лет саркоидоз легких был известен ранее; поражение сердца проявилось прогрессирующей дилатационной кардиомиопатией с терминальной сердечной недостаточностью. Оба наблюдения демонстрируют сложности дооперационной верификации саркоидоза сердца и успешный долгосрочный результат трансплантации сердца.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Больная Д. (1982 г.р., 43 года). Из анамнеза известно: в 9 лет наблюдались синкопальные состояния. На ЭКГ были выявлены изменения в виде пароксизмальной реципрокной ортодромной атриовентрикулярной тахикардии и синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. В связи с этим была выполнена эпикардальная электродеструкция дополнительных атриовентрикулярных соединений в условиях искусственного кровообращения с положительным эффектом.

В возрасте 14 лет вновь стала наблюдаться отчетливая тенденция к возобновлению пресинкопальных и синкопальных состояний. Также появились жалобы на одышку при повышенной физической нагрузке. При проведении эхокардиографии была выявлена гипертрофия левого желудочка (межжелудочковая перегородка – 14 мм, задняя стенка – 11 мм, фракция выброса левого желудочка – 74 %, конечно-диастолический размер на конечно-систолический размер левого желудочка – 44/25 мм), при том, что артериальная гипертензия может быть причиной гипертрофии, что не характерно для детского возраста.

В 17 лет по показаниям была выполнена радиочастотная абляция левостороннего заднего добавочного атриовентрикулярного соединения, эффект от которой был временным, поскольку к 27 годам у пациентки развилась клиника хронической сердечной недостаточности, которая проявилась в виде нарастания отеков нижних конечностей. С целью коррекции полной атриовентрикулярной блокады был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор DDDR, а далее в динамике была выполнена реимплантация электрокардиостимулятора на CRT-D, после чего состояние пациентки относительно стабилизировалось на 6 месяцев.

Несмотря на предпринятые методы коррекции состояние больной прогрессивно ухудшалось, что клинически проявлялось в виде нарастания признаков

Для исключения активного гранулематозного миокардита выполнена эндомикардиальная биопсия, по результатам которой выявлен активный лимфоцитарно-макрофагальный хронический миокардит.

В связи с прогрессированием ХСН, неэффективностью медикаментозной и ресинхронизирующей терапии были определены показания для трансплантации сердца. В условиях ЭКК была проведена ортотопическая трансплантация сердца по бикавальной методике. Результаты гистологического исследования эксплантированного сердца показали, что морфологическая картина соответствует саркоидозу сердца с формированием фенотипа дилатационной кардиомиопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркоидоз сердца представляет собой одно из наиболее тяжелых и неблагоприятных с прогностической точки зрения проявлений системного саркоидоза. Его диагностика часто задерживается из-за неспецифических симптомов и очагового распределения гранулематозного воспаления в миокарде. Мы рассматриваем диагностические алгоритмы, сочетающие электрокардиографические, эхокардиографические, магнитно-резонансные томографические исследования сердца и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с гистопатологическими методами. Обсуждаются иммунопатологические механизмы, с особым акцентом на клетки Th17.1, поляризацию макрофагов M2 и активацию инфламасомы. Терапевтические методы – включая кортикостероиды, иммуносупрессанты, биологические препараты (например, ингибиторы ФНО, блокаторы ИЛ-1/ИЛ-18) и механическую поддержку (LVAD, трансплантация) – критически оцениваются на основе имеющихся клинических наблюдений и данных регистров. Морфологические данные свидетельствуют о поражении сердца в 20–30 % случаев саркоидоза, однако клинически выраженный саркоидоз диагностируется лишь примерно в 5 %. Трансплантация сердца обеспечивает благоприятные долгосрочные результаты при саркоидозе, с низким уровнем отторжения и рецидивов при условии надлежащего наблюдения. При саркоидозе требуется многогранный диагностический и терапевтический подход. Срочно необходимы проспективные исследования для подтверждения биомаркеров, оптимизации иммуномодулирующих режимов и тестирования целенаправленных вмешательств (например, блокада IL-1/IL-18, ингибирование NLRP3). При запущенной стадии заболевания трансплантация остается жизнеспособным и эффективным вариантом. Представленные нами клинические наблюдения

демонстрируют трудности ранней диагностики саркоидоза сердца, а также подтверждают необходимость мультидисциплинарного подхода и использования комплексных методов обследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (№ 09–02 от 02.09.2022). Пациентами подписано информированное согласие об участии в исследовании. / The study was approved by the Local Ethics Committee of the V. A. Almazov NMRC (No. 09–02 dated 02.09.2022). The patient signed an informed consent to participate in the study.

При подготовке графической аннотации авторами использовался инструмент искусственного интеллекта FigureLabs (<https://figurelabs.com>). Авторы несут полную ответственность за итоговое содержание представленных графических материалов. / When preparing the graphical abstract, the authors used the FigureLabs AI tool (<https://figurelabs.com>). The authors are fully responsible for the final content of the presented graphical materials.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Starshinova A, Zinchenko Y, Malkova A, et al. Sarcoidosis and Autoimmune Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. *Life (Basel)*. 2023;13(4):1047. <https://doi.org/10.3390/life13041047>
2. Inaoka PT, Shono M, Kamada M, et al. Host-microbe interactions in the pathogenesis and clinical course of sarcoidosis. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0537-6>
3. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2018;51(1):1700991. <https://doi.org/10.1183/13993003.00991-2017>
4. Gavrilova N, Zinchenko Y, Belyaeva E, et al. Small Fiber Neuropathy in Sarcoidosis. *Pathophysiology*. 2021;28(4):544–550. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology28040035>
5. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(8):e26–e51. <https://doi.org/10.3390/jcm9082363>
6. Polverino F, Balestro E, Spagnolo P. Clinical Presentations, Pathogenesis, and Therapy of Sarcoidosis: State of the Art. *J Clin Med*. 2020;9(8):2363. <https://doi.org/10.3390/jcm9082363>
7. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004079. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>

8. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0096-x>
9. Mankad P, Mitchell B, Birnie D, et al. Cardiac Sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(12):152. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1238-1>
10. Скомкина И. А., Мордовин В. Ф., Трисс С. В. и др. Изолированный кардиальный саркоидоз: описание случая. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5897. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5897>
- Skomkina IA, Mordovin VF, Triss SV, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5897. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5897>
11. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(1):63–78. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8450-y>
12. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*. 1978;58(6):1204–1211. <https://doi.org/10.1161/01.cir.58.6.1204>
13. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart rhythm*. 2014;11(7):1305–1323. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.043>
14. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, et al. Presence of Late Gadolinium Enhancement by Cardiac Magnetic Resonance Among Patients With Suspected Cardiac Sarcoidosis Is Associated With Adverse Cardiovascular Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2016;9(9):e005001. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005001>
15. Sperry BW, Tamarappoo BK, Oldan JD, et al. Prognostic Impact of Extent, Severity, and Heterogeneity of Abnormalities on 18F-FDG PET Scans for Suspected Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(2Pt2):336–345. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.020>
16. Perry A, Vutich F. Causes of death in patients with sarcoidosis: a morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119(2):167–172.
17. Starshinova A, Berg, E, Rubinstein A, et al. Chronic Sarcoidosis: Diagnostic Difficulties and Search for New Criteria of Inflammatory Activity (A Case Report and Literature Review). *J Clin Med*. 2024;13(22):6974. <https://doi.org/10.3390/jcm13226974>
18. Makarov I, Voronkina D, Gurshchenkov A, et al. Are Endomyocardial Ventricular Biopsies Useful for Assessing Myocardial Fibrosis? *J Clin Med*. 2024;13(11):3275. <https://doi.org/10.3390/jcm13113275>
19. Bonella F, Culver D, Israel-Biet D. Sarcoidosis. *European Respiratory Society Monograph*. Vol. 96. 2022.
20. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(4):329–336. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.022>
21. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153–2165. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071714>
22. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation*. 2009;120(20):1969–1977. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.851352>
23. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411–421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.605>
24. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with 13N-ammonia and 18F-FDG PET. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):437–444.
25. Roumi JE, Taimieh Z. Emerging Biomarkers in Cardiac Sarcoidosis and Other Inflammatory Cardiomyopathies. *Curr Heart Fail Rep*. 2024;21(6):570–579. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00683-9>
26. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis: a challenge evaluated by cardiac magnetic resonance, PET, and endomyocardial biopsy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(4):400–406.
27. Banker H, Sujanyal S, Upputuri SG, Kanagala SG, Valecha J, Jain R. Exploring the Intersection of Sarcoidosis and Cardiac Arrhythmias. *Turk J Int Med*. 2024;6(4):135–143. <https://doi.org/10.46310/tjim.1477470>
28. Doughan AR, Williams BR. Cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2006;92(2):282–288. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.080481>
29. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411–421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.605>
30. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015;131(7):624–632.
31. Hulten E, Aslam S, Osborne M, et al. Cardiac sarcoidosis – state-of-the-art review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016; 6(1):50–63. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.12.13>
32. Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis – scientific progress and clinical challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):457–467. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.93>
33. Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al. Propionibacterium acnes as a possible pathogen of sarcoidosis. *J Clin Microbiol*. 1999;37(11):3640–3645.
34. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis: A case – control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2085–2091.
35. Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet*. 2005;37(4):357–364. <https://doi.org/10.1038/ng1519>

36. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with ¹³N-ammonia and ¹⁸F-FDG PET. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):437–444.
37. Okada DR, Bravo PE, Vita T, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: A focused review of an under-recognized entity. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(4):1846–1858. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0658-1>
38. Kusano KF, Satomi K, Kandolin R, et al. Long-term Outcomes of Japanese Patients With Cardiac Sarcoidosis From the ILLUMINATE-CS Registry. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3450–3462.
39. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol*. 2001;88(9):1006–1010. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01978-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01978-6)
40. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):501–511. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.10.021>
41. ClinicalTrials.gov. DOTATATE PET/CT for Detection of Cardiac Sarcoidosis. Mayo Clinic. NCT05151240. Available from: <https://www.mayo.edu/research/clinical-trials/diseases-conditions/cardiac-sarcoidosis> [cited 12 April, 2026].
42. Yoshida S, Nakata T, Naya M, et al. Prognostic Implications of Sarcoidosis Granulomas – Insights From the Multicenter Registry, the Japanese Cardiac Sarcoidosis Prognostic Study. *Circ Rep*. 2023;5(6):252–259. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-23-0031>
43. Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 1):299–302. [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(99\)70115-8](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(99)70115-8)
44. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0096-x>
45. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153–2165. <https://doi.org/10.1056/NEJMr071714>
46. Chen J, Lei J, Scalzetti E, et al. Myocardial contractile patterns predict future cardiac events in sarcoidosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(2):251–262. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1233-9>
47. Jain H, Shahzad M, Ahsan M, et al. Diagnostic Value of Comprehensive Echocardiographic Assessment Including Speckle-Tracking in Patients with Sarcoidosis Versus Healthy Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(6):708. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15060708>
48. Siddiqi OK, Baughman RP. Biomarkers in Cardiac Sarcoidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2024;21(2):54–62.
49. ClinicalTrials.gov. A Study of Rilonecept in Patients With Cardiac Sarcoidosis. Mayo Clinic. NCT06660732. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06660732> [cited 12 April, 2026].
50. Foundation for Sarcoidosis Research. FSR Doubles Investment in Cardiac Sarcoidosis Research With \$200,000 in Grants. 2024. Available from: <https://rss.globenewswire.com/news-release/2024/11/27/2988399/0/en/FSR-Doubles-Investment-in-Cardiac-Sarcoidosis-Research-with-200-000-in-Grants-to-Advance-Diagnostic-and-Treatment-Breakthroughs.html> [cited 17 April, 2026].
51. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(4):501–511. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.10.021>
52. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1305–1323. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.043>
53. Jackson KC, Youmans QR, Wu T, et al. Heart transplantation outcomes in cardiac sarcoidosis. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(1):113–122. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.08.012>
54. McGoldrick MT, Giuliano K, Etchill EW, et al. Long-term survival after heart transplantation for cardiac sarcoidosis. *J Card Surg*. 2021;36(11):4247–4255. <https://doi.org/10.1111/jocs.15783>
55. Theofilogiannakos EK, Pettit SJ, Ghazi A, et al. Heart transplantation for advanced heart failure due to cardiac sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32(3):208–214.
56. Pandya K, Vaidya A, Cheng R, et al. Management of Cardiac Sarcoidosis Post Heart Transplantation: Survey of Transplant Centers. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(4):S261.
57. Asleh R, Briasoulis A, Doulamis I, et al. Outcomes after heart transplantation in patients with cardiac sarcoidosis. *ESC Heart Failure*. 2022;9(2):1167–1174. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13789>
58. Liu Z, Zhong F, Xie Y, et al. A Predictive Model for the Risk of Posterior Circulation Stroke in Patients with Intracranial Atherosclerosis Based on High Resolution MRI. *Diagnostics* 2022, 12, 812. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2088. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040812>

Информация об авторах:

Старшинова Анна Андреевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаборатории «Вероятностные методы в анализе» факультета математики и компьютерных наук Санкт-Петербургского государственного университета; начальник Управления научными исследованиями, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, starshinova_777@mail.ru, ORCID 0000-0002-9023-6986;

Федотов Петр Алексеевич – канд. мед. наук, ведущий науч. сотр., заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности НИО сердечной недостаточности Института сердца и сосудов, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института

медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, drheart@mail.ru, ORCID 0000-0002-7452-1971;

Мусаева Булгун Бадмаевна – лаборант-исследователь НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности НИО сердечной недостаточности Института сердца и сосудов, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, bulgun_musaeva@mail.ru, ORCID 0000-0002-7074-0675;

Миронова Елена Сергеевна – ординатор 2 года по специальности «фтизиатрия» ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, lenikmir@mail.ru, ORCID 0009-0007-0743-3254;

Сабирова Адиля Радиковна – ассистент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; инженер-исследователь лаборатории «Вероятностные методы в анализе» факультета математики и компьютерных наук Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия, adilyasabirova@mail.ru, ORCID 0000-0002-4201-4537;

Шарипов Рауль Ахнафович – канд. мед. наук, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия, raul-crkb@yandex.ru, ORCID 0000-0002-7720-4832;

Кудлай Дмитрий Анатольевич – член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова; ведущий науч. сотр. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ФГБУ «ГНИЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия, D624254@gmail.com, ORCID 0000-0003-1878-4467;

Шляхто Евгений Владимирович – д-р мед. наук, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, shlyakhto@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0003-2929-0980.

Вклад авторов:

Старшинова А. А. – анализ литературы, дизайн, написание и рецензирование статьи; Федотов П. А. – анализ литературы, написание публикации, лечение и оформление клинического случая; Мусаева Б. Б. – анализ литературы, написание публикации, лечение и оформление клинического случая; Миронова Е. С. – анализ литературы, написание публикации; Сабирова А. Р. – анализ литературы, написание публикации; Шарипов Р. А. – написание и рецензирование статьи; Кудлай Д. А. – написание и рецензирование

статьи; Шляхто Е. В. – написание, рецензирование статьи, руководство проектом.

Authors information:

Anna A. Starshinova, MD, DSc, Chief Researcher of the Laboratory of Probabilistic Methods in Analysis, Faculty of Mathematics and Computer Science, Saint Petersburg State University; Head of the Research Department, Professor of the Department of Faculty Therapy with a Clinic, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, starshinova_777@mail.ru, ORCID 0000-0002-9023-6986;

Petr A. Fedotov, MD, PhD, Leading Researcher and Head Research Laboratory of high-tech treatment of heart failure, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Clinic, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, drheart@mail.ru, ORCID 0000-0002-7452-1971;

Bulgun B. Musaeva, MD, Researcher of the Research Laboratory of High-Tech Methods of Heart Failure Treatment, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, bulgun_musaeva@mail.ru, ORCID 0000-0002-7074-0675;

Elena S. Mironova, Second-year resident in Pulmonology at the Bashkir State Medical University (FSBEI HE), Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia, lenikmir@mail.ru, ORCID 0009-0007-0743-3254;

Adila R. Sabirova, Assistant Professor, Department of Tuberculosis, Bashkir State Medical University (a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education) under the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; Research Engineer at the “Probabilistic Methods in Analysis” Laboratory, Faculty of Mathematics and Computer Science, Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, adilyasabirova@mail.ru, ORCID 0000-0002-4201-4537;

Raul A. Sharipov, MD, PhD, Head of the Department of Phthiology at the Bashkir State Medical University (a federal state budgetary educational institution of higher education) under the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia, raul-crkb@yandex.ru, ORCID 0000-0002-7720-4832;

Dmitry A. Kudlay, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia, D624254@gmail.com, ORCID 0000-0003-1878-4467;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, DSc, Academician of the RAS. General Director of V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, shlyakhto@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0003-2929-0980.

Contribution of the authors:

Starshinova A. A. – literature analysis, design, writing and reviewing of the article; Fedotov P. A. – literature analysis, writing of the publication, treatment and preparation of the clinical case; Musaeva B. B. – literature analysis, writing of the publication, treatment and preparation of the clinical case; Mironova E. S. – literature analysis, writing of the publication; Sabirova A. R. – literature analysis, writing of the

publication; Sharipov R. A. – writing and reviewing of the article; Kudlay D. A. – writing and reviewing of the article; Shlyakhto E. V. – writing, reviewing of the article, project supervision.

Поступила в редакцию / Received: 26.05.2026

Принята к публикации / Accepted: 10.08.2026

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 615.272:616.153.915

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-339-348>

Оценка эффективности внедрения рекомендаций по гиполипидемической терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в медицинских организациях Северо-Западного федерального округа

Е. Д. Майская, А. В. Маслакова, С. В. Юрьева, Т. М. Дурягина, П. В. Кундозерова, С. С. Мишенев, О. О. Савичева, Ф. А. Абышов, П. Д. Смирнова, А. С. Бойчук

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

Контактная информация:

Майская Екатерина Дмитриевна,
ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,
Троицкий пр., д. 51, Архангельск, Россия, 163000.
E-mail: k.majskaya04@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистая патология остается ведущей причиной смертности в России, что определяет приоритет коррекции модифицируемых факторов риска. Согласно клиническим рекомендациям по нарушению липидного обмена от 2023 г., пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска необходимо назначать стартовую терапию комбинацией статинов + эзетимиб. Проведено исследование адекватности коррекции дислипидемии в Северо-Западном федеральном округе в 2023 г.; в 2025 г. инициировано повторное исследование для оценки динамики. **Материалы и методы.** Исследование проводилось при помощи специально разработанной анкеты: 165 пациентов в 2023 г. и 281 пациент в 2025 г. Результаты сопоставимы с исследованиями ЭССЕ-РФ, АРГО-3, АЙСБЕРГ и ЭССЕ-РФ-2. Статистическая значимость оценивалась двухвыборочным z-критерием Фишера. **Результаты и их обсуждение.** Значимо возросло количество пациентов с ожирением 1–3 степени (с 18,8 % до 39,9 %; z-критерий 4,62; $p < 0,00001$), доля больных с избыточной массой тела снизилась, стремясь к достоверному уровню, но не достигая его (с 47,8 % до 38,4 %; z-критерий –1,95; $p = 0,051$). Реже стали встречаться пациенты с гиподинамией (60,0 % против 38,4 %; z-критерий 4,42; $p < 0,00001$). Возросло количество пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (9,6 % против 37,2 %; z-критерий 6,92; $p < 0,00001$). В 2025 г. монотерапия статинами назначалась в три раза чаще (94,7 % против 36,9 %). Значительно увеличилось назначение комбинированной схемы статинов + эзетимиб (53,6 % против 0,0 %). Контроль липидограммы проведен 74,8 % пациентов в 2025 г. и 78,1 % в 2023 г., коррекция на амбулаторном этапе – 17,0 % и 16,3 % соответственно. Целевой уровень ХС-ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л достигнут в 34,9 % случаев в 2023 г. и в 49,3 % в 2025 г. ($p = 0,007$). **Заключение.** В работе рассмотрены пути решения проблемы несоответствия назначаемой гиполипидемической терапии клиническим рекомендациям: внесение эзетимиба и фиксированной комбинации в перечень льготного лекарственного обеспечения, следование требованиям диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, дислипидемия, клинические рекомендации, острый коронарный синдром, сердечно-сосудистый риск, статинотерапия, эзетимиб

Для цитирования: Майская Е. Д., Маслакова А. В., Юрьева С. В. и др. Оценка эффективности внедрения рекомендаций по гиполипидемической терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска в медицинских организациях Северо-Западного федерального округа. *Трансляционная медицина*. 2026;13(4):339–348. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-339-348>; <https://elibrary.ru/wdrqyl>

Evaluation of the effectiveness of the implementation of recommendations on lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk in medical organizations of the North-Western federal district

Yekaterina D. Mayskaya, Anastasiya V. Maslakova, Svetlana V. Yur'yeva, Tat'yana V. Duryagina, Polina V. Kundozerova, Stepan S. Mishenev, Ol'ga O. Savicheva, Fakhraddin A. Abyshov, Polina D. Smirnova, Anastasiya S. Bojchuk

Northern State Medical University Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia

Corresponding author:

Yekaterina D. Mayskaya,
Northern State Medical University,
51 Troitskiy Prospekt, Arkhangelsk, Russia, 163000.
E-mail: k.majskaya04@mail.ru

ABSTRACT

Cardiovascular pathology remains the leading cause of mortality in Russia, which determines the priority of correcting modifiable risk factors. According to the 2023 clinical guidelines on lipid metabolism disorders, patients at very high cardiovascular risk should be prescribed starting therapy with statin + ezetimibe combination. A study was conducted to assess the adequacy of dyslipidemia correction in the Northwestern Federal District in 2023; in 2025, a repeat study was initiated to evaluate the dynamics. **Materials and methods.** The study was conducted using a specially developed questionnaire: 165 patients in 2023 and 281 patients in 2025. The results were comparable with the ESSE-RF, ARGO-3, ICEBERG, ESSE-RF-2 studies. Statistical significance was assessed using two-sample Fisher's z-test. **The results and their discussion.** There was a significant increase in the number of patients with grade 1-3 obesity (from 18.8 % to 39.9 %; z-criterion 4.62; $p < 0.00001$), while the proportion of overweight patients decreased, approaching but not reaching significance (from 47.8 % to 38.4 %; z-criterion – 1.95; $p < 0.05$). Patients with physical inactivity became significantly less common (60.0 % vs. 38.4 %; z-criterion 4.42; $p < 0.00001$). The number of patients with postinfarction atherosclerosis increased (9.6 % vs. 37.2 %; z-criterion 6.92; $p < 0.00001$). In 2025, statin monotherapy was prescribed three times more often (94.7 % vs 36.9 %). There was a significant increase in the prescription of the statin + ezetimibe combination (53.6 % vs 0.0 %). Lipid profile monitoring was performed in 74.8 % of patients in 2025 and 78.1 % in 2023; outpatient therapy correction was carried out in 17.0 % and 16.3 %, respectively. The target level of LDL-C < 1.4 mmol/L was achieved in 34.9 % of cases in 2023 and 49.3 % in 2025 ($p = 0.007$). **Conclusion.** The paper considers ways to address the discrepancy between prescribed lipid-lowering therapy and clinical guidelines: inclusion of ezetimibe and the fixed combination of statin + ezetimibe in the list of subsidized drug provision, and compliance with dispensary observation requirements.

Keywords: hypolipidemic therapy, dyslipidemia, clinical recommendations, acute coronary syndrome, cardiovascular risk, statin therapy, ezetimibe

For citation: Mayskaya ED, Maslakova AV, Yur'yeva SV, et al. Evaluation of the effectiveness of the implementation of recommendations on lipid-lowering therapy in patients with very high cardiovascular risk in medical organizations of the North-Western federal district. *Translational Medicine*. 2026;13(4):339–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-339-348>; <https://elibrary.ru/wdrgyl>

Список сокращений: ХС-ЛПНП – холестерин в составе липопротеинов низкой плотности.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология – ведущая причина смертности в России по данным Федеральной статистики с 2020 по 2023 гг. [1, 2]. По сведениям Минздрава России, с 2024 г. информация о стратификации смертей по причинам в общем доступе не публикуется.

Предупреждение возникновения сердечно-сосудистых катастроф и их повторения составляет одну из первоочередных задач врачей всех специальностей. Основным направлением профилактики является коррекция модифицируемых факторов риска, а именно: высокое систолическое давление, нерациональное питание, дислипидемия [3].

Дислипидемия – часто встречающаяся в клинической практике патология, характеризующаяся снижением липопротеинов высокой плотности, увеличением холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов. По ряду причин при лечении нарушения жирового обмена основное внимание следует уделять уровню ХС-ЛПНП. Так, чрезмерное количество ХС-ЛПНП в циркулирующей крови приводит к их отложению на эндотелии сосудов, формированию атеросклеротической бляшки и нарушению кровоснабжения органов [4]. В 24 % случаев снижение смертности от ишемической болезни сердца осуществлялось за счет уменьшения уровня общего холестерина в циркулирующей крови, преимущественно за счет количества ХС-ЛПНП [5].

В соответствии с клиническими рекомендациями от 2023 г. «Нарушение липидного обмена», факторами риска развития атеросклеротического процесса в эндотелии сосудов являются: активное и пассивное курение, повышение артериального давления, гиперхолестеринемия, нерациональное питание [6]. Своевременное выявление и должная коррекция предрасполагающих факторов является первоочередной задачей лечащих врачей с целью первичной и вторичной профилактики острых сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к инвалидизации и смерти населения.

Для адекватного выбора терапии необходимо стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений каждого пациента. Для этого рекомендовано использовать новую шкалу SCORE-2, которая отражает риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [6]. Основной упор в клинической практике необходимо делать на пациентов очень высокого сердечно-сосудистого

риска, так как именно в этой когорте наблюдается наибольшая летальность.

В соответствии с клиническими рекомендациями для коррекции дислипидемии практикующие врачи могут использовать статины, ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб), фибраты, генно-инженерные препараты. До 2023 г. в отношении пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска действовал подход в назначении монотерапии статинами [7, 8].

В клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 2023 г. «Нарушение липидного обмена» в сфере профилактики кардиологических заболеваний был заложен принцип «чем раньше, тем лучше» [9]. По новым клиническим рекомендациям пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска необходима стартовая терапия статин + эзетимиб, особенно при уровне ХС-ЛПНП 4 ммоль/л и выше [6]. В исследованиях отмечена взаимосвязь поддержания уровня ХС-ЛПНП менее 1,4 ммоль/л со снижением частоты сердечно-сосудистых событий на 15–22 % [10].

Через 8±4 недели тактикой предусмотрено контрольное обследование пациента на дислипидемию. При недостижении целевого уровня ХС-ЛПНП на фоне максимальных доз комбинированной терапии рекомендовано назначение ингибиторов PCSK-9.

Целью исследования является изучение структуры назначения гиполипидемической терапии пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска в Северо-Западном федеральном округе в 2023 и 2025 гг. и оценка динамики изменения подходов к коррекции дислипидемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось при помощи специально разработанной анкеты, в которую врачами терапевтами и кардиологами вносились данные опроса и медицинской документации пациентов. Включено 165 пациентов Северо-Западного федерального округа в 2023 г. и 281 пациент – в 2025 г. [11]. По результатам проведенного опроса производилась оценка назначаемости гиполипидемической терапии в соответствии с клиническими рекомендациями 2023 г. Критерием включения было наличие у больного очень высокого сердечно-сосудистого риска. Критерии исключения: неполная информация в медицинской документации об амбулаторном и стационарном ведении, отказ пациента от участия в исследовании. Полученные различия в распределении пациентов по факторам риска и результатам выбранной тактики лечения оценивались при помощи z-критерия для сравнения двух независимых долей (z) с доверительным интервалом 95 %. Выведен показатель p-value, уровень значимости которого

для всех проверяемых гипотез был принят $\leq 0,05$. Статистический анализ проводился при помощи программы SSPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2023 г. в исследование вошли 165 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, а в 2025 г. – 281 человек. Доля мужчин составила 123 (74,5 %) и 185 (66,0 %), а женщин – 42 (25,5 %) и 96 (34,0 %) соответственно. Средний возраст пациентов в общей выборке составил 63,5 года в 2023 г. (от 29 до 98 лет) и 62,5 (от 33 до 95 лет) в 2025 г., при этом у мужчин он был 59,0 (от 49 до 69 лет) и 60,0 (от 33 до 89 лет), а у женщин – 67,0 (от 55 до 79 лет) и 69,0 (от 36 до 84 лет) соответственно. На рисунке 1 представлена структура факторов риска и сопутствующей патологии в 2023 и 2025 гг.

Значимое различие в выборках имели несколько факторов риска. Критически возросло количество пациентов с ожирением 1–3 степени (с 18,8 % до 39,9 %; z-критерий 4,62; $p < 0,00001$). Доля лиц с избыточной массой тела снизилась, стремясь к $p < 0,05$, но не достигая достоверного уровня, возможно, из-за недостаточного объема выборки (изменилась с 47,8 %

до 38,4 %; z-критерий –1,95; $p < 0,051$). Значимо реже стали встречаться пациенты с гиподинамией (60,0 % против 38,4 %; z-критерий 4,42; $p < 0,00001$).

В доле сопутствующей патологии достоверно возросло количество больных с постинфарктным кардиосклерозом (9,6 % против 37,2 %; z-критерий 6,92; $p < 0,00001$).

Уже на момент госпитализации 165 (100,0 %) пациентов в 2023 г. и 281 (100,0 %) – в 2025 г. имели очень высокий сердечно-сосудистый риск, что являлось показанием к назначению статинов. На рисунке 2 представлена структура назначения гиполипидемической терапии пациентам.

На момент выписки из стационара в среднем уровень ХС-ЛПНП составлял в общей выборке 3,19 ммоль/л в 2023 г. и 3,01 ммоль/л в 2025 г., у мужчин – 3,27 ммоль/л и 2,97 ммоль/л, у женщин – 2,89 ммоль/л и 3,17 ммоль/л соответственно.

В 2023 г. контрольное определение ХС-ЛПНП было проведено через 8 ± 4 недели у 129 (78,1 %) пациентов, а в 2025 г. – у 210 (74,8 %). Достоверно увеличилось достижение целевых показателей липидограммы в 2025 г. Целевой уровень ХС-ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л в 2023 г. наблюдался у каждого третьего

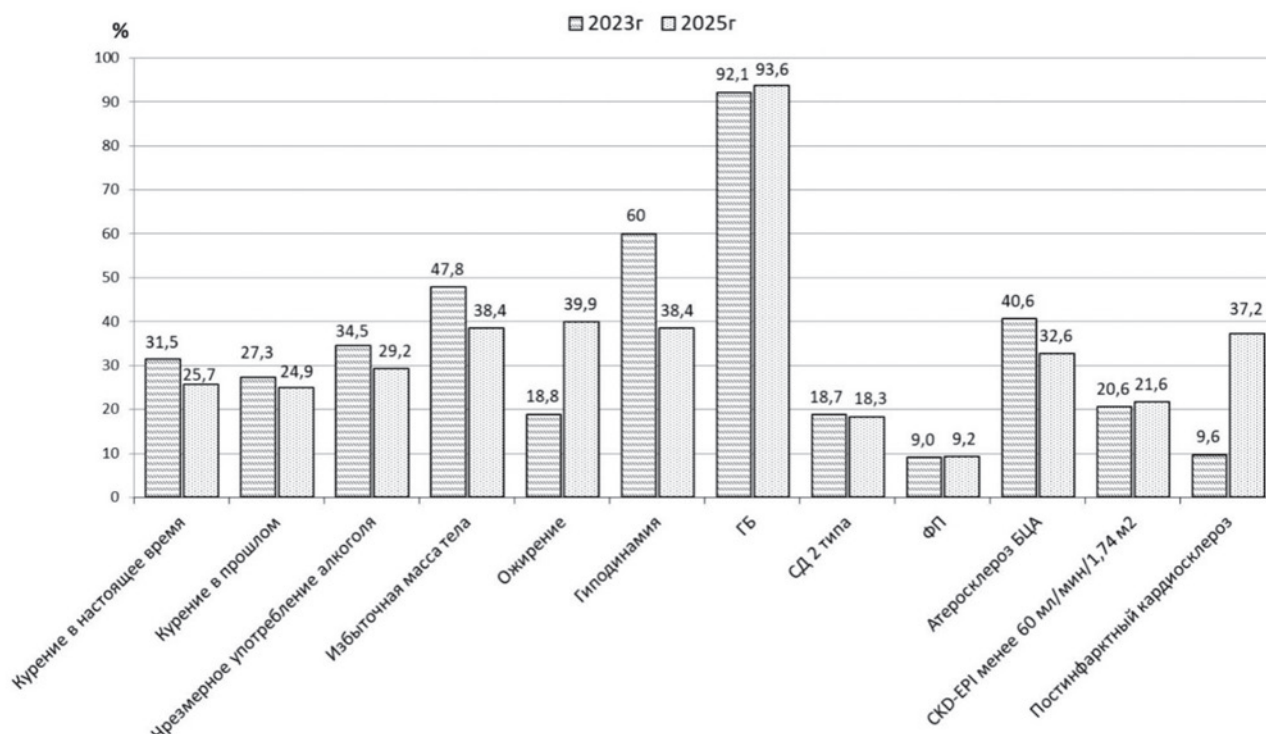


Рис. 1. Структура факторов риска и сопутствующей патологии в 2023 и 2025 гг. (%), ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, БЦА – брахиоцефальные артерии

Fig. 1. Structure of risk factors and commorbidities in 2023 and 2025 (%), ГБ – hypertension, СД – diabetes mellitus, ФП – arterial fibrillation, БЦА – brachiocephalic arteries

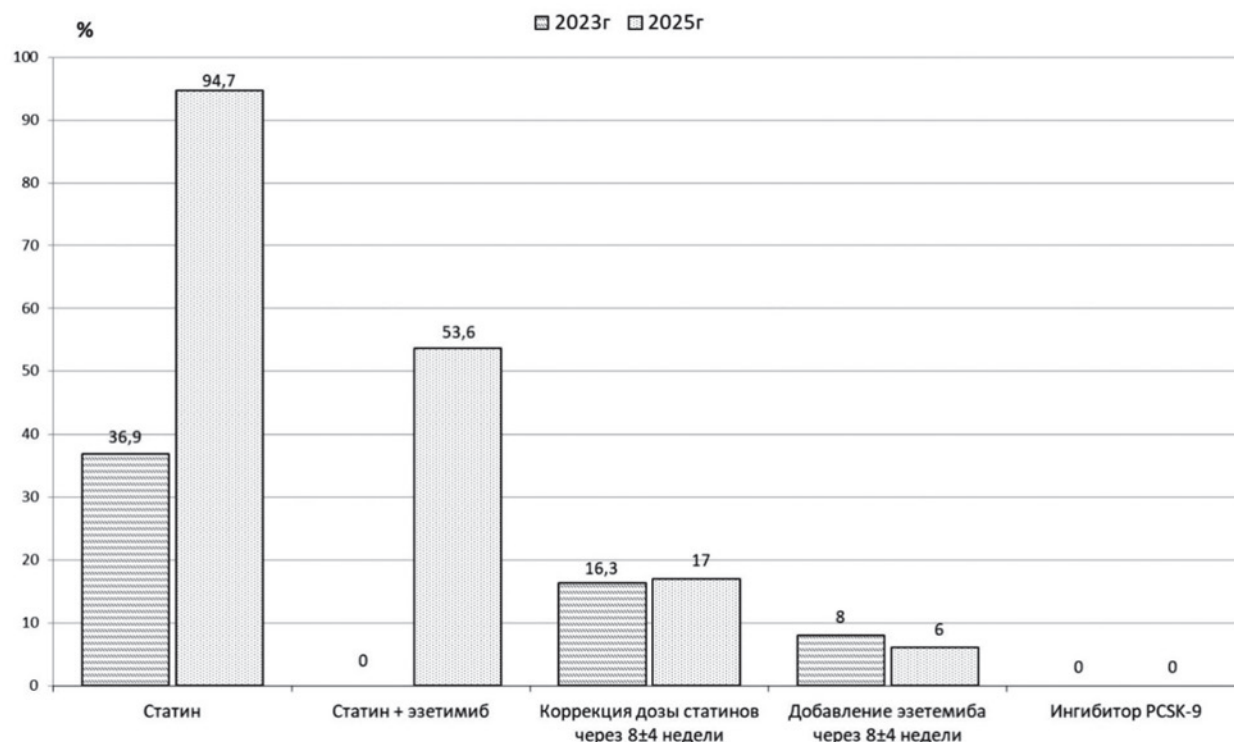


Рис. 2. Структура назначения гиполипидемической терапии пациентам в 2023 и 2025 гг. (%)

Fig. 2. Structure of prescribing lipid-lowering therapy to patients in 2023 and 2025 (%)

пациента, а именно 45 (34,9 %), в 2025 г. – у каждого четвертого пациента, 113 (49,3 %) случаев. Значимость полученных результатов подтверждена z-критерием 2,7 и уровнем $p=0,007$.

ОБСУЖДЕНИЕ

После выхода в 2023 г. клинических рекомендаций, где обновился подход к назначению гиполипидемической терапии пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска, нами было инициировано исследование соблюдения врачами тактики ведения больных [11]. Полученные результаты были неудовлетворительными, поэтому через два года был проведен повторный опрос новой выборки пациентов Северо-Западного федерального округа. Полученные данные сравнивались с результатами крупных исследований: ЭССЕ-РФ (2012–2014 гг.), АРГО-3 (2013–2014 гг.), АЙСБЕРГ (2016 г.) и ЭССЕ-РФ-2 (2017 г.) [12–14]. Группы исследования сопоставимы по полу и возрасту пациентов.

К основным факторам риска нарушения жирового обмена относятся курение, чрезмерное употребление алкоголя, гиподинамия и ожирение [6]. Ежегодно оптимизируются превентивные мероприятия в сфере сердечно-сосудистых заболеваний: популяризация

здорового образа жизни, проведение диспансеризации и профилактических осмотров, организация школ на базах амбулаторного звена здравоохранения. В связи с этим наблюдается снижение распространенности факторов риска дислипидемии в группе исследования 2025 г., в сравнении с 2023 г.

В новой выборке пациентов уменьшилась доля курящих в настоящее время людей: если в 2023 г. табачные изделия употреблял каждый третий человек, то в 2025 г. – каждый четвертый. Соотношение куривших в прошлом осталось на том же уровне (каждый четвертый пациент). При употреблении табака усиливается эндотелиальная дисфункция, что усугубляет атеросклеротическое действие липопротеинов низкой плотности [15, 16]. В ЭССЕ-РФ, АРГО-3, АЙСБЕРГ и ЭССЕ-РФ-2 наблюдались подобные результаты: 39,1 %; 23,5 %; 29,6 % и 34,3 % соответственно [12–14].

В 2025 г. доля злоупотреблявших алкоголем значительно снизилась по сравнению с данными 2023 г. За счет спиртосодержащих напитков в анализах крови создается картина «мнимого благополучия» – снижение ЛПНП, но увеличение аполипопротеинов А и В, что существенно затрудняет своевременную и полноценную коррекцию атеротромботическо-

го состояния организма [17, 18]. В исследованиях ЭССЕ-РФ, АРГО-3, АЙСБЕРГ и ЭССЕ-РФ-2 данный параметр не рассматривался [12–14].

Доля пациентов с гиподинамией в 2025 г. снизилась, но распространенность ожирения увеличилась вдвое по неопределенным причинам. В исследованиях АРГО-3 практически каждый третий пациент страдал ожирением, а в АЙСБЕРГ указан лишь средний индекс массы тела, равный 28,4 кг/м², в исследованиях ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 данный параметр не рассматривался [12–14].

К заболеваниям, метаболически ассоциированным с дислипидемией, относят артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² [6]. Наши группы исследования оказались сопоставимы по сопутствующей патологии.

Гипертоническая болезнь в совокупности с нарушениями липидного обмена влечет за собой значимое увеличение частоты острых сердечно-сосудистых осложнений [19], в нашей выборке пациентов в 2025 г. сохранялась высокая распространенность данной патологии: 93,6 % в 2025 г. в сравнении с 92,1 % в 2023 г. В исследовании АРГО-3 и АЙСБЕРГ артериальная гипертензия встречалась также практически у каждого пациента: 82,7 % и 90 % соответственно [12, 13]. В работе ЭССЕ-РФ гипертоническая болезнь наблюдалась почти у каждого второго: 48,1 % случаев, а в ЭССЕ-РФ-2 данный параметр не рассматривался [14].

Сахарный диабет 2 типа положительно коррелирует с дислипидемией, усиливая ее патологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему [20]. В нашем исследовании в обеих группах данная комбинация встречалась у каждого пятого больного. В работе АРГО-3 доля подобных случаев составила 18,6 % (каждый пятый пациент), а в АЙСБЕРГ – 29,3 % (практически каждый третий пациент) [12, 13]. В исследованиях ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 данный параметр не рассматривался [14].

Наличие сопутствующей дислипидемии хронической болезни почек (с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) трехкратно увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности [21]. В исследуемых группах патология встречалась у каждого пятого пациента, а в АРГО-3 и АЙСБЕРГ данная когорта больных не изучалась [12, 13]. В ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 данный параметр не рассматривался [14].

В сфере назначения терапии пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском в стационаре ситуация значимо улучшилась: статинотерапия назначалась сразу после острого сердечно-сосудистого события в три раза чаще, чем в 2023 г., однако не

в 100 % случаев. В исследованиях АРГО-3 и АЙСБЕРГ статинотерапия предписывалась в 54,4 % и 32 % случаев соответственно [12, 13]. Основная схема терапии статин + эзетимиб в 2025 г. назначалась каждому второму пациенту. В исследованиях ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-2 данный параметр не рассматривался [14].

Контрольное исследование липидограммы проведено в двух третях случаев как в 2023 г., так и в 2025 г., при этом коррекция дозы статинов и добавление к терапии эзетимиба проведены каждому пятому и каждому десятому пациентам соответственно. В липидную клинику не направлялся ни один человек из обеих выборок, что частично объясняется неполным назначением базисной терапии большинству больных.

Нет четких данных о причинах несоответствия назначаемой схемы лечения дислипидемии новым клиническим рекомендациям. Можно предположить взаимосвязь с качеством дополнительного обучения врачей первичного звена и стационаров в сфере ведения пациентов с дислипидемией. Не менее важным является отсутствие эзетимиба в перечне льготного лекарственного обеспечения как в приказе Минздрава России № 639н от 29.09.2022, так и в № 37н от 06.02.2024, в связи с чем многие пациенты, имеющие региональную или федеральную льготу, отказываются от приобретения препарата [22, 23].

В соответствии с клиническими рекомендациями от 2023 г. рекомендована терапия статин + эзетимиб в фиксированной комбинации. Цель – дополнительное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 1 % и достижение целевых уровней ХС-ЛПНП на 9 % [24]. Поэтому целесообразно использовать комбинацию препаратов в рутинной практике лечения дислипидемии и внести их в перечень льготного лекарственного обеспечения. В обеих наших группах исследования ни одному пациенту не назначались фиксированные формы статин + эзетимиб.

По приказу Минздрава России № 168н от 15.03.2022 диспансерное наблюдение пациентов с дислипидемией проводится врачом участковым терапевтом пожизненно [25]. Если на фоне лечения не достигнут целевой уровень ХС-ЛПНП, следует назначать прием каждые 8±4 недели; после коррекции дислипидемии пациентов осматривают не реже одного раза в год [25]. В рамках приема необходимо определить индекс массы тела, окружность талии, статус курения, артериальное давление и частоту сердечных сокращений, ХС-ЛПНП, уровень стеноза сонных артерий на ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий [25]. Для своевременного выявления осложнений терапии статинами требуется контроль трансаминазы и креатинкиназы (до начала терапии и при появлении статин-ассоциированных

мышечных симптомов). Только две трети пациентов в обеих наших группах исследования были приглашены на повторный прием врача-терапевта через 8±4 недели, коррекция получаемой статинотерапии и добавление к ней эзетимиба произведены лишь каждому десятому пациенту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В стационарах и амбулаториях Северо-Западного федерального округа остается острая проблема несоответствия ведения пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском клиническим рекомендациям от 2023 г. Необходимо проводить регулярные исследования качества обучения медицинских работников с целью повышения уровня медицинской помощи пациентам.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Рукопись одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Россия, г. Архангельск (15.05.2026 № 4/2019). / The manuscript has been approved by the ethics committee of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Arkhangelsk (15.05.2026 No. 4/2019).

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Женщины и мужчины России: статистический сборник. Росстат. Доступно по ссылке: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Wum_Man_2024.pdf [цитировано 10 мая 2026].
Women and men of Russia: statistical collection. Rosstat. 2024. Available from: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Wum_Man_2024.pdf [cited 10 May, 2026].
2. Женщины и мужчины России: статистический сборник. Росстат. Доступно по ссылке: <https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/1358> [цитировано 10 мая 2026].
Women and men of Russia: statistical collection. 2020. Rosstat. Available from: <https://youthlib.mirea.ru/ru/reader/1358> [cited 10 May, 2026].
3. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.005>
4. Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. 4-е издание. М.: ООО «ПатиСС»; 2020. 295 с.
Sergiyenko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dislipidemia, atherosclerosis and coronary ischemic disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnostics, therapy, comorbidity. Fourth edition. Moscow: PatiSS LLC; 2020. 295 p. (In Russ.)
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2388–2398. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa053935>
6. Нарушения липидного обмена: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/752_1 [цитировано 10 мая 2026].
Lipid metabolism disorders: clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation. 2024. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/752_1 [cited 10 May, 2026].
7. Кардиоваскулярная профилактика. 2017. Доступно по ссылке: <https://dzhmao.ru/spez/RKO/rec2017kardProf.pdf> [цитировано 10 мая 2026].
Cardiovascular prevention; 2017. Available from: <https://dzhmao.ru/spez/RKO/rec2017kardProf.pdf> [cited 10 May, 2026].
8. Кардиоваскулярная профилактика. 2022. Доступно по ссылке: http://www.infarkt.ru/f/kardiovascular_profilaktika_2022.pdf [цитировано 10 мая 2026].
Cardiovascular prevention. 2022. Available from: http://www.infarkt.ru/f/kardiovascular_profilaktika_2022.pdf [cited 10 May, 2026].
9. Бубнова М. Г., Ежов М. В., Аронов Д. М. и др. Гипертриглицеридемия (триглицерид-богатые липопротеины и их ремнанты): роль в развитии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и стратегия контроля. Заключение Комитета экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(5):6364. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6364>, <https://elibrary.ru/vnfgfq>
Bubnova MG, Yezhov MV, Aronov DM, et al. Hypertriglyceridemia (triglyceride-rich lipoproteins and their preservatives): the role in the development of atherosclerotic cardiovascular diseases and the control strategy. Conclusion of the Committee of Experts of the Russian Society of Cardiology (RKO), the National Society for the Study of Atherosclerosis (NOA), the Russian Society for Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosOKR): Regional blood circulation and microcirculation. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6364. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6364>, <https://elibrary.ru/vnfgfq>
10. Shah NP, Page C, Green CL, et al. Pagidipati. Bending the Cardiovascular Event Curve by Evaluating the Potential Impact of Achieving Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal

Across a Large Health System Among Secondary Prevention Patients. *Am J Cardiol*. 2023;186:91–99. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.10.33>.

11. Комиссарова Д. Д., Юрьева С. В., Попова Н. В., Юрьева А. И. Практика назначения гиполипидемической терапии пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Клиническая медицина: естественные и технические науки*. 2024;2:158–162. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2024.02.19>, <https://elibrary.ru/djjfaj>

Komissarova DD, Yur'yeva SV, Popova NV, Yur'yeva AI. The practice of prescribing lipid-lowering therapy to patients with very high cardiovascular risk. *Clinical Medicine: Natural and Technical Sciences*. 2024;2:158–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2024.02.19>, <https://elibrary.ru/djjfaj>

12. Ахмеджанов Н. М., Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):253–260. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260>

Akhmedzhanov NM, Nebiyeridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of the prevalence of hypercholesterolemia in outpatient practice (according to the argo study): part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260>

13. Ежов М. В., Близняк С. А., Алексеева И. А., Выгодин В. А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;4(29):5–17. <https://elibrary.ru/xnbwct>

Yezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseyeva IA, Vygodin VA. The prevalence of hypercholesterolemia and the use of statins in outpatient practice in the Russian Federation. ICEBERG study – early diagnosis of patients with hypercholesterolemia in outpatient practice in order to improve cardiovascular prognosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;4(29):5–17. (In Russ.) <https://elibrary.ru/xnbwct>

14. Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шляхто Е. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>

Boytssov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3007>

15. Метельская В. А., Газданова Д. Р., Колтунов И. Е. Влияние курения на плеiotропные эффекты симвастатина при лечении больных с ишемической болезнью сердца

с гиперлипидемией. *Кардиология и ангиология*. 2011;12:72–76. <https://elibrary.ru/sfuqyl>

Metel'skaya VA, Gazdanova LR, Koltunov IE. The effect of smoking on the pleiotropic effects of simvastatin in the treatment of patients with coronary artery disease with hyperlipidemia. *Cardiology and Angiology*. 2011;12:72–76. (In Russ.) <https://elibrary.ru/sfuqyl>

16. Кондрашова Е. А., Невзорова В. А., Присеко Л. Г. и др. Сосудистая дисфункция у лиц молодого возраста при использовании различных средств доставки никотина. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):38–45. <https://doi.org/10.20333/25000136-2023-5-38-45>

Kondrashova EA, Nevzorova VA, Priseko LG, et al. Vascular dysfunction in young people when using various nicotine delivery system. *Siberian Medical Review*. 2023;(5):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2023-5-38-45>

17. Соловьева Н. В., Лейхтер С. Н., Соловьева В. А. и др. Алкоголь-ассоциированные нарушения липидного обмена. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022;67(12):705–709. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-705-709>, <https://elibrary.ru/otpmiy>

Solov'yeva NV, Leykhter SN, Solov'yeva VA, et al. Alcohol-associated disorders of lipid metabolism. *Clinical laboratory diagnostics*. 2022;67(12):705–709. (In Russ.) <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-12-705-709>, <https://elibrary.ru/otpmiy>

18. Гусейнова У. Г., Митькин Н. А., Соловьева Н. В. и др. Параметры липидного обмена и потребление алкоголя среди мужчин г. Архангельска: исследование «Узнай свое сердце». *Атеросклероз*. 2024;20(3):276–290. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-3-276-290>, <https://elibrary.ru/ooolvae>

Guseynova UG, Mit'kin NA, Solov'yeva NV, et al. Lipid metabolism parameters and alcohol consumption among men in Arkhangelsk, Russia: The Know Your Heart study. *Atherosclerosis*. 2024;20(3):276–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-3-276-290>, <https://elibrary.ru/ooolvae>

19. Конради А. О., Алиева А. С. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска – роль комбинаций препаратов. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(3):376–383. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-3-376-383>, <https://elibrary.ru/mkqlvg>

Konradi AO, Aliyeva AS. Arterial hypertension and dyslipidemia. Parallel control of two risk factors – the role of drug combinations. *Arterial hypertension*. 2021;27(3):376–383. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-3-376-383>, <https://elibrary.ru/mkqlvg>

20. Демидова Т. Ю., Ушанова О. Ф. Нарушения липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: фокус на гипертриглицеридемию. *FOCUS Эндокринология*. 2024;5(2):25–30. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-2-14>, <https://elibrary.ru/uqlbgu>

Demidova TYu, Ushanova OF. Lipid metabolism disorders in patients with type 2 diabetes mellitus: focus on hypertriglyceridemia. *FOCUS Endocrinology*. 2024;2(5):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-2-14>, <https://elibrary.ru/uqlbgu>

21. Савищева А. А., Ашурков С. Н., Маль Г. С. Современные подходы коррекции дислипидемии у больных ХБП. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2025;4(154). <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.50>, <https://elibrary.ru/rzhbax>

Savishcheva AA, Ashurkov SN, Mal' GS. Modern approaches to dyslipidemia correction in CKD patients. *International Scientific Research Journal*. 2025;4(154). (In Russ.) <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.154.50>, <https://elibrary.ru/rzhbax>

22. Приказ Минздрава России от 29.09.2022 № 639н. Доступно по ссылке: <https://remedium.ru/legislation/other/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-29-09-2022-639n/> [цитировано 10 мая 2026].

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 639n dated 09/29/2022. Available from: <https://remedium.ru/legislation/other/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-29-09-2022-639n/> [cited 10 May, 2026].

23. Приказ Минздрава России от 06.02.2024 № 37н. Доступно по ссылке: <https://minjust.consultant.ru/documents/51339> [цитировано 10 мая 2026].

Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 02/06/2024 N 37n. Available from: <https://minjust.consultant.ru/documents/51339> [cited 10 May, 2026].

24. Преимущества фиксированной комбинации аторвастатина и эзетимиба для лечения гиперлипидемии и эффективного управления сердечно-сосудистыми рисками. Медицинский научно-практический портал. Доступно по ссылке: <https://www.lvrach.ru/partners/lipids/15438678> [цитировано 10 мая 2026].

Advantages of a fixed combination of atorvastatin and ezetimibe for the treatment of hyperlipidemia and effective management of cardiovascular risks. Medical scientific and practical portal. Available from: <https://www.lvrach.ru/partners/lipids/15438678> [cited 10 May, 2026].

25. Министерство здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Доступно по ссылке: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=468441> [цитировано 10 мая 2026].

Ministry of Health of the Russian Federation No. 168n dated March 15, 2022 “On Approval of the procedure for conducting dispensary supervision of adults”. Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=468441> [cited 10 May, 2026].

Информация об авторах:

Майская Екатерина Дмитриевна – врач-ординатор по направлению «Акушерство и гинекология», ФГБОУ

ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, k.majskaya04@mail.ru, ORCID 0009-0002-2529-1070;

Маслакова Анастасия Владимировна – студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, maslakova62-11@mail.ru, ORCID 0009-0002-6706-7181;

Юрьева Светлана Владимировна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры «Семейная медицина и внутренние болезни», ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, silviya5@yandex.ru, ORCID 0009-0000-3799-3059;

Дурягина Татьяна Михайловна – студент 6 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, duriagina.tania@yandex.ru, ORCID 0009-0005-4780-5185;

Кундозерова Полина Владимировна – студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, pkundozeron@bk.ru, ORCID 0009-0007-8741-3834;

Мишенев Степан Сергеевич – студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, mishenev01@bk.ru, ORCID 0009-0001-0936-464X;

Савичева Ольга Олеговна – студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, mandarinkinas@mail.ru, ORCID 0009-0007-4873-9436;

Абышов Фахраддин Агил оглы – студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, faxo16102003@gmail.com, ORCID 0009-0004-5620-1415;

Смирнова Полина Денисовна – студент 6 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, polin.200331@gmail.com, ORCID 0009-0002-5728-9223;

Бойчук Анастасия Сергеевна – студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск, Россия, anastasyaboi4uk@gmail.com, ORCID 0009-0007-6036-2985.

Вклад авторов:

Юрьева С. В. – концепция статьи; Смирнова П. Д., Бойчук А. С. – написание текста; Майская Е. Д., Маслакова А. В., Юрьева С. В., Дурягина Т. М., Кундозерова П. В., Мишенев С. С., Савичева О. О., Абышов Ф. А., Смирнова П. Д., Бойчук А. С. – сбор и обработка материала; Дурягина Т. М., Кундозерова П. В., Мишенев С. С. – обзор литературы; Савичева О. О., Абышов Ф. А. – анализ материала; Майская Е. Д., Маслакова А. В. – редактирование; Юрьева С. В. – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors information:

Yekaterina D. Mayskaya, Physician resident in Obstetrics and Gynecology, Northern State Medical University, Arkhan-

gelsk, Russia, k.majskaya04@mail.ru, ORCID 0009-0002-2529-1070;

Anastasiya V. Maslakova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, maslakova62-11@mail.ru, ORCID 0009-0002-6706-7181;

Svetlana V. Yur'yeva, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Internal Diseases, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, silviya5@yandex.ru, ORCID 0009-0000-3799-3059;

Tat'yana V. Duryagina, 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, duriagina.tania@yandex.ru, ORCID 0009-0005-4780-5185;

Polina V. Kundozerova, 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, pkundozerona@bk.ru, ORCID 0009-0007-8741-3834;

Stepan S. Mishenev, 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, mishenev01@bk.ru, ORCID 0009-0001-0936-464X;

Ol'ga O. Savicheva, 6th year student of the Faculty of Medicine, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, mandarinkinas@mail.ru, ORCID 0009-0007-4873-9436;

Fakhraddin A. Abyshov, 6th year student of the Faculty of Medicine, Northern State Medical University, Arkhangelsk,

Russia, faxo16102003@gmail.com, ORCID 0009-0004-5620-1415;

Polina D. Smirnova, 6th year student of the Faculty of Pediatrics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, polin.200331@gmail.com, ORCID 0009-0002-5728-9223;

Anastasiya S. Bojchuk, 6th year student of the Faculty of Medicine, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia, anastasyaboi4uk@gmail.com, ORCID 0009-0007-6036-2985.

Contribution of the authors:

Yur'yeva S. V. – concept of the article; Smirnova P. D., Bojchuk A. S. – writing of the text; Mayskaya E. D., Maslakova A. V., Yur'yeva S. V., Duryagina T. M., Kundozerova P. V., Mishenev S. S., Savicheva O. O., Abyshov F. A., Smirnova P. D., Bojchuk A. S. – collection and processing of the material; Duryagina T. M., Kundozerova P. V., Mishenev S. S. – literature review; Savicheva O. O., Abyshov F. A. – analiz of the material; Mayskaya E. D., Maslakova A. V. – editing; Yur'yeva S. V. – approval of the final version of the article.

Поступила в редакцию / Received: 15.05.2026

Принята к публикации / Accepted: 11.08.1026

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 616.12-008.318:618.3

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-349-358>

Беременные с желудочковой аритмией на фоне структурной патологии сердца и без нее: есть ли различия в исходах беременности?

Н. С. Володичева, Е. С. Жабина, Т. В. Трешкур

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

Контактная информация:

Володичева Наталия Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: volodicheva-ns@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Известно, что желудочковая аритмия (ЖА) у беременных встречается нередко и имеет различное клиническое значение в зависимости от наличия или отсутствия заболевания сердца. У пациенток со структурной патологией сердца (СПС) ЖА чаще отражает электрическую и гемодинамическую нестабильность миокарда и ассоциируется с повышенным риском развития сердечной недостаточности (СН), жизнеугрожающих тахикардий, госпитализации и неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. В то же время при структурно нормальном сердце ЖА в большинстве случаев носит идиопатический характер и традиционно рассматривается как доброкачественная. Однако физиологические изменения при беременности – увеличение объема циркулирующей крови, активация нейрогуморальных механизмов, изменение электрофизиологических свойств миокарда – могут модифицировать течение аритмии и ее потенциальное влияние на мать и плод. Особое значение приобретает количественная оценка аритмической нагрузки. Бремя ЖА определяется как доля желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) от общего числа сердечных сокращений за период мониторингирования и оценивается преимущественно с помощью холтеровского мониторингирования (ХМ ЭКГ). Современные исследования у беременных без СПС показывают возможную связь высокого бремени ЖА с некоторыми акушерскими и фетально-неонатальными осложнениями, однако пороговые значения для развития каждого из них существенно разнятся. Существующие модели стратификации риска беременности, включая mWHO 2.0 и CARPREG II, не учитывают бремя желудочковой эктопии как самостоятельный параметр. В обзоре сопоставлены данные исследований, включающих как беременных с ЖА на фоне СПС, так и без нее, рассмотрены возможные механизмы развития неблагоприятных исходов, роль динамического холтеровского мониторингирования, сделан акцент на ограничениях современной доказательной базы. Показано, что для поиска новых предикторов риска и совершенствования индивидуальной стратификации необходимы проспективные исследования со стандартизированной оценкой аритмической нагрузки, динамики ЖА по триместрам и длительным наблюдением после родов.

Ключевые слова: беременность, бремя желудочковой аритмии, желудочковая аритмия, идиопатическая желудочковая аритмия, материнские/перинатальные исходы, структурная патология сердца

Для цитирования: Володичева Н. С., Жабина Е. С., Трешкур Т. В. Беременные с желудочковой аритмией на фоне структурной патологии сердца и без нее: есть ли различия в исходах беременности? *Трансляционная медицина*. 2026;13(4):349–358. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-349-358>; <https://elibrary.ru/tqlsfе>

Ventricular arrhythmias in pregnant women with and without structural heart disease: are there differences in outcomes?

Nataliia S. Volodicheva, Ekaterina S. Zhabina, Tatyana V. Treshkur

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

Corresponding author:

Nataliia S. Volodicheva,
V. A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: volodicheva-ns@mail.ru

ABSTRACT

It is well established that ventricular arrhythmia (VA) is relatively common during pregnancy and carries different clinical significance depending on the presence or absence of structural heart disease (SHD). In women with SHD, VA more often reflects electrical and hemodynamic myocardial instability and is associated with an increased risk of heart failure, life-threatening tachyarrhythmias, hospitalization, and adverse obstetric and perinatal outcomes. In contrast, in women with a structurally normal heart, VA is predominantly idiopathic and has traditionally been considered benign. However, the physiological changes of pregnancy, including increased circulating blood volume, activation of neurohormonal mechanisms, and alterations in the electrophysiological properties of the myocardium, may modify the course of VA and its potential impact on both maternal and fetal outcomes. Quantitative assessment of arrhythmic burden is therefore of particular importance. VA burden is defined as the proportion of ventricular ectopic complexes relative to the total number of heartbeats during the monitoring period and is assessed primarily by Holter ECG monitoring. Recent studies in pregnant women without SHD suggest a possible association between a high VA burden and certain obstetric and fetal/neonatal complications; however, the threshold values associated with individual adverse outcomes vary considerably. Current pregnancy risk stratification models, including mWHO 2.0 and CARPREG II, do not incorporate ventricular ectopic burden as an independent parameter. This review compares data from studies including pregnant women with VA both with and without SHD, discusses potential mechanisms underlying adverse outcomes and the role of serial Holter ECG monitoring, and highlights the limitations of the current evidence base. Prospective studies with standardized assessment of arrhythmic burden, evaluation of VA dynamics across pregnancy trimesters, and long-term postpartum follow-up are needed to identify new risk predictors and improve individualized risk stratification.

Keywords: burden of ventricular arrhythmia, idiopathic ventricular arrhythmia, maternal/perinatal outcomes, pregnancy, structural heart disease, ventricular arrhythmia

For citation: Volodicheva NS, Zhabina ES, Treshkur TV. Ventricular arrhythmias in pregnant women with and without structural heart disease: are there differences in outcomes? *Translational Medicine*. 2026;13(4):349–358. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-349-358>; <https://elibrary.ru/tqlsfe>

Список сокращений: ВСС – внезапная сердечная смерть, ЖА – желудочковая аритмия, ЖЭК – желудочковый эктопический комплекс, МРТ – магнитно-резонансная томография, СН – сердечная недостаточность, СПС – структурная патология сердца, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ССО – сердечно-сосудистое осложнение, ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, CARPREG – Cardiac Disease in Pregnancy, mWHO – modified World Health Organization, ROPAC – Registry Of Pregnancy And Cardiac Disease, ZAHARA – Zwangerschap bij Aangeboren HARTAfwijkingen.

ВВЕДЕНИЕ

По данным различных авторов, частота регистрации желудочковых аритмий (ЖА) при беременности составляет 16–59 % [1]. При этом приблизительно у 40–50 % беременных при углубленном обследовании не выявляется структурная патология сердца (СПС), что позволяет квалифицировать нарушения ритма как идиопатические [2]. В общей популяции идиопатическая ЖА традиционно рассматривается как относительно доброкачественная и не ассоциируется с повышением риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [3]. Можно ли полагать, что при отсутствии СПС, наличие ЖА не увеличивает вероятность развития материнских, акушерских и перинатальных осложнений, и правомерно ли считать такую ЖА у беременных доброкачественной – вопросы открытые.

В кардиоакушерстве оценка исходов беременности является одним из ключевых критериев клинической значимости любой сердечно-сосудистой патологии [4], поэтому на протяжении последних десятилетий усилия исследователей направлены на поиск предикторов неблагоприятных материнских и перинатальных событий [1, 5–7]. Систематизация выявленных факторов риска привела к разработке валидированных прогностических моделей, позволяющих оценивать вероятность материнских сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и определять тактику ведения пациенток во время беременности.

МЕТОДОЛОГИЯ ОБЗОРА

Настоящий обзор посвящен анализу современных данных о влиянии ЖА на материнские, акушерские и перинатальные исходы. Поиск публикаций проводился по базам данных PubMed, Web of Science, а также российским научным электронным библиотекам eLibrary.Ru и «КиберЛенинка» по ключевым словам: ventricular arrhythmia, pregnancy, maternal/perinatal outcomes, burden of ventricular arrhythmia, idiopathic ventricular arrhythmia.

Для поиска информации в eLibrary.Ru и «КиберЛенинке» были использованы следующие ключевые слова: желудочковая аритмия, беременность, материнские/перинатальные исходы, бремя желудочковой аритмии, структурная патология сердца, идиопатическая желудочковая аритмия. В обзор включены оригинальные исследования и регистры, опубликованные преимущественно в 2018–2026 гг., содержащие сведения о беременных с ЖА и оценку материнских и перинатальных исходов. Для каждого исследования анализировался дизайн, объем выборки, критерии включения, бремя ЖА, основные результаты и ограничения.

СОВРЕМЕННЫЕ МОДЕЛИ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА

В настоящее время активно применяются индексы CARPREG II (Cardiac Disease in Pregnancy), ZAHARA и классификация modified World Health Organization (mWHO 2.0). Индекс CARPREG был разработан на основе многоцентрового проспективного исследования и объединил клинические и эхокардиографические (ЭхоКГ) предикторы риска, а именно: наличие сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или аритмии, высокий функциональный класс сердечной недостаточности (СН) и систолическую дисфункцию левого желудочка [8]. Позднее была предложена усовершенствованная модель CARPREG II, дополнительно учитывающая наличие аортопатии, легочной гипертензии, ишемической болезни сердца, а также организационные аспекты оказания медицинской помощи, например, позднее обращение за помощью как фактор риска. Следует отметить, что в когорте CARPREG II нарушения ритма преимущественно рассматривались в контексте СПС: среди 1938 включенных беременных лишь 8 пациенток с аритмией не имели признаков СПС. Кроме того, в общей массе аритмий ЖА отдельно выделены не были, что существенно ограничило возможность экстраполяции результатов на популяцию беременных исключительно с ЖА [9]. Индекс ZAHARA также оценивает риск развития ССО у женщин с аритмией и СПС – врожденными пороками сердца [10, 11].

Классификация modified World Health Organization (mWHO) представляет собой более универсальный инструмент стратификации и распределяет пациенток на категории от низкого до крайне высокого риска в зависимости от типа ССЗ и выраженности гемодинамических нарушений. В клинической практике данная классификация используется для определения тактики ведения беременности: пациентки высокого и крайне высокого риска подлежат наблюдению мультидисциплинарной кардиоакушерской бригадой

и планированию родоразрешения в специализированных перинатальных центрах [12, 13].

Несмотря на то, что в этой классификации, помимо ССЗ и гемодинамической значимости аритмий, брались во внимание количественные и качественные характеристики ЖА, не учитывался такой важный параметр, как бремя желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК). Бремя ЖЭК – это количественная характеристика частоты ЖЭК, определяемая по данным суточного мониторирования ЭКГ и выражаемая как процент ЖЭК от общего числа сердечных сокращений за сутки. Этот показатель зарекомендовал себя как самостоятельный фактор, свидетельствующий о неблагоприятной роли высокой эктопической нагрузки, включая риск развития аритмогенной кардиомиопатии [14, 15]. При этом беременные с высоким бременем идиопатических ЖА относятся к I классу mWHO (низкий риск), что, очевидно, способствует недооценке риска развития неблагоприятных исходов, особенно при бремени ЖА, превышающем 20 %.

В связи с этим, а также для повышения качества знаний о течении беременности у женщин с ССЗ в целом, возникла потребность в крупных проспективных регистрах. Так, в 2007 г. в рамках Европейской программы наблюдательных исследований Европейского общества кардиологии был создан Registry Of Pregnancy And Cardiac Disease – ROPAC, который объединил беременных с ССЗ из различных стран. Этот регистр отражает результаты реальной клинической практики, что позволяет более точно оценивать материнские и перинатальные исходы в этой популяции и совершенствовать подходы к ведению таких пациенток. Согласно ROPAC, включающему более 5700 беременностей у пациенток со СПС, серьезные материнские ССО развивались примерно в 13 % в виде декомпенсации СН – 11 %, ЖА – 1,4 %, материнской смертности – 0,6 %. Частота преждевременных родов достигала 16–20 % и варьировала в зависимости от нозологической формы заболевания и функционального класса СН [16]. Принципиально важно отметить, что в когорте ROPAC все беременные имели СПС, поэтому ЖА в этой ситуации рассматривались не как самостоятельный фактор риска, а как проявление электрической нестабильности миокарда на фоне структурного ремоделирования сердца. В связи с этим актуальным остается вопрос: могут ли полученные данные применяться для ведения беременных с идиопатической аритмией?

Отмечено, что возникновение ЖА чаще наблюдалось у пациенток с дилатацией камер сердца, снижением сократительной функции миокарда

и более высоким функциональным классом СН. Неблагоприятные перинатальные исходы в данной популяции во многом объяснялись нарушением системной и маточно-плацентарной гемодинамики на фоне сердечно-сосудистой дисфункции матери. Снижение сердечного выброса, повышение давления в камерах сердца, перегрузка объемом или давлением, а также эпизоды декомпенсации СН способствовали ухудшению перфузии плаценты, что в свою очередь могло влиять на развитие плацентарной недостаточности, задержку внутриутробного развития плода и преждевременные роды [17]. Таким образом, можно предположить, что в популяции беременных со СПС ЖА чаще выступает маркером тяжести основного заболевания, отражая выраженность миокардиальной дисфункции и электрической нестабильности, и не может считаться изолированным предиктором неблагоприятных исходов беременности.

В отличие от пациенток с ЖА со СПС, для ведения которых накоплен значительный объем данных, результаты беременностей у женщин с идиопатической ЖА практически не отражены в крупных международных регистрах. Вследствие этого влияние ЖА при отсутствии СПС на материнские и перинатальные исходы остается не только недостаточно изученным, но и характеризуется значительной разноречивостью имеющихся результатов [18–20]. Немногочисленные исследования, посвященные этой проблеме, демонстрируют неоднозначные данные: в одних работах идиопатические ЖА рассматриваются как относительно доброкачественное состояние с благоприятным прогнозом беременности, тогда как в других сообщается о возможной связи частых ЖА с увеличением акушерских и неонатальных осложнений. В клинической практике принятие решений для данной категории пациенток во многом основывается на экстраполяции сведений из общей популяции или на результатах исследований, выполненных у женщин с ССЗ, что ограничивает точность индивидуальной оценки риска и минимизирует персонализированный подход к ведению.

АНАЛИЗ АКТУАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Одной из наиболее известных работ, посвященных анализу исходов беременностей у женщин без СПС при наличии ЖА, является недавно проведенное исследование Lin и соавторов (2021) [18]. В исследование были включены 6148 беременных без СПС, у 103 (1,68 %) из них регистрировались ЖА. Авторы оценивали влияние ЖЭК на фетально-неонатальные исходы, предполагая, что нарушения ритма могут быть связаны с повышенным риском

неблагоприятных исходов для плода и новорожденного. В группу пациенток с ЖА были отнесены беременные с бременем аритмии $>0,5\%$ по данным холтеровского мониторирования (ХМ ЭКГ). В ходе наблюдения неблагоприятные исходы были зарегистрированы у 12 пациенток с ЖА, что оказалось достоверно выше по сравнению с группой беременных без ЖА (11,65 % против 2,93 %, $p<0,01$). При проведении многовариантного логистического регрессионного анализа было показано, что такие показатели, как фракция выброса левого желудочка, частота сердечных сокращений, а также наличие желудочковой аллоритмии (в частности, бигеминии), не ассоциировались с развитием неблагоприятных исходов для плода или новорожденного. Единственным параметром, продемонстрировавшим достоверную связь с неблагоприятными исходами, оказалось бремя ЖА (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,11–1,61; $p<0,01$). Таким образом, ученые сделали вывод, что частые ЖЭК оказывают неблагоприятное воздействие на беременность, а бремя ЖА $>4,77\%$ является важным фактором, связанным с неблагоприятными исходами для плода и новорожденного [18].

К основным достоинствам проведенного исследования относятся несколько принципиальных аспектов. Прежде всего следует отметить новизну исследуемой популяции. Беременные без СПС ранее практически не рассматривались как самостоятельная исследовательская группа. В данное исследование было включено 6148 женщин, что представляет собой значительный объем выборки и повышает статистическую надежность полученных результатов, а также позволяет оценить распространенность ЖА в данной популяции. В большинстве других опубликованных работ анализировались преимущественно данные пациенток со СПС или смешанных когорт. Еще одним важным методологическим преимуществом исследования является идея проведения многоэтапного мониторинга ритма. Наблюдение за пациентками начиналось на этапе прегравидарной подготовки или в первом триместре беременности и продолжалось на протяжении всей гестации и в течение одной недели после родоразрешения. Всем участницам выполнялась 12-канальная ЭКГ при первом визите. При выявлении ЖА проводилось ХМ ЭКГ с повторением в каждом триместре для оценки аритмической нагрузки. При наличии жалоб на сердцебиение и отсутствии изменений по данным ХМ ЭКГ проводилось трехдневное мониторирование ЭКГ [18].

Особое значение имеет направленность исследования. Его фокус был сосредоточен

на оценке влияния ЖА на исходы для плода и новорожденного, что представляет особый интерес в контексте стратификации риска в данной популяции. Дополнительным достоинством работы является оценка такого параметра, как бремя ЖА. Применение стратификации по бременю ЖА позволило оценить возможную зависимость между выраженностью аритмической активности и риском неблагоприятных фетально-неонатальных исходов беременности. Также был проведен анализ локализации источника ЖА. Показано, что 57,28 % ЖЭК исходили из правого желудочка, из них 41,75 % – из выходного тракта правого желудочка. ЖА из левого желудочка составила 32,04 %, что несколько превышает аналогичные показатели в общей популяции. Полученные данные расширяют представления о распределении источников ЖЭК у беременных.

Обращают на себя внимание строгие критерии включения: отсутствовали пациентки с сопутствующими заболеваниями, способными влиять на исходы беременности и состояние плода, включая сахарный диабет, артериальную гипертензию и гипертиреоз. Это позволило исключить вклад потенциальных факторов риска в развитие осложнений и более точно оценить влияние именно ЖА.

Несмотря на существенную научную значимость этого исследования, интерпретация его результатов требует некоторой осторожности и даже подлежит критическому анализу с учетом методологических особенностей.

Прежде всего обращает на себя внимание низкий порог, выбранный в качестве клинически значимого бремени ЖА и расходящийся с установленным в руководящих документах. Использование при включении в исследование порогового значения бремени ЖА $>0,5\%$ могло привести к включению пациенток с минимальной аритмической активностью, что потенциально снижает специфичность оценки влияния ЖА на исходы беременности (медианная частота ЖЭК составила 2,84 % (1,02–6,10 %)). Кроме того, подгруппа пациенток с высоким бременем ЖА была относительно небольшой, что снижает статистическую мощность анализа подгруппы высокого риска. В частности, только в восьми случаях максимальное бремя ЖА превышало 10 %, из которых лишь в двух – было более 20 %. Следующим недостатком является отсутствие анализа динамики аритмии по триместрам беременности. Несмотря на проведение ХМ ЭКГ в каждом триместре, результаты анализа по отдельным триместрам не представлены. Это лимитирует возможность оценки влияния физиологических гемодинамических изменений беременности на выраженность аритмии. Кроме

того, несмотря на проведение скрининга ЭКГ до беременности, отсутствуют данные о наличии ЖА до наступления беременности. Короткий период наблюдения после родоразрешения также ограничивает интерпретацию результатов. Наблюдение продолжалось всего одну неделю после родоразрешения, что не позволяет оценить дальнейшую динамику ЖА после родов и потенциальный риск развития ЖА-индуцированной кардиомиопатии. Отдельного внимания заслуживает возможная недооценка субклинической структурной патологии миокарда. В исследовании не применялась магнитно-резонансная томография сердца, которая могла бы выявить ранние формы кардиомиопатий, способных проявляться ЖА. Кроме того, в исследовании не использовался strain-анализ при ЭхоКГ, который способен выявлять субклиническую дисфункцию миокарда, особенно у пациенток с высоким бременем ЖА. Также следует отметить недостаток информации о фармакотерапии. В исследовании отсутствуют данные о применении антиаритмических препаратов, которые могут являться потенциальным модифицирующим фактором как аритмической активности, так и исходов беременности. Существенным ограничением является и фокус исследования исключительно на фетально-неонатальных исходах. Целью работы было выявление взаимосвязи между наличием ЖА и неблагоприятными исходами для плода и новорожденного, тогда как возможное влияние ЖА на материнские сердечно-сосудистые осложнения в данной работе подробно не анализировалось. Наконец, необходимо учитывать относительно небольшое число беременных с ЖА. Несмотря на включение 6148 беременных, ЖА была выявлена лишь у 103 пациенток (1,68 %), которые впоследствии были дополнительно разделены на подгруппы. Это также могло снижать статистическую мощность анализа и интерпретацию полученных результатов.

Еще одно значимое современное исследование Chou и соавторов (2023) было посвящено оценке акушерских и фетально-неонатальных исходов у беременных с ЖА без СПС [19]. В него в период с 2005 по 2020 гг. была включена 321 беременная с документированной ЖА и бременем $>1\%$ по данным 24-часового мониторинга ЭКГ. Для оценки влияния аритмической нагрузки пациентки были разделены на подгруппы: с низким бременем ЖА ($<10\%$) – 61 беременная и высоким бременем ЖА ($\geq 10\%$) – 46 беременных. Материнские и неонатальные исходы оценивались в течение 6 месяцев после родов или прерывания беременности. Комбинированные неблагоприятные материнские и неонатальные исходы в целом не различались между группами. Однако при

бремени ЖА $\geq 10\%$ отмечено увеличение частоты отдельных акушерских осложнений, в частности отслойки плаценты (4,4 % против 0 %; $p=0,02$). Тяжелые материнские аритмические события зарегистрированы не были [19].

Несмотря на аккуратный статистический подход, ряд методологических особенностей ограничивает интерпретацию полученных результатов. Прежде всего, в ретроспективном исследовании сохраняется риск систематической ошибки отбора, использование комбинированных конечных точек снижает чувствительность к отдельным клинически значимым осложнениям. По мнению авторов, потенциальное влияние сопутствующих факторов, таких как ожирение и сахарный диабет, могло оказывать самостоятельное воздействие на формирование неблагоприятных перинатальных исходов и, тем самым, частично искажать оценку независимого вклада ЖА. Учитывая известную связь метаболических нарушений с плацентарной дисфункцией, преждевременными родами и нарушением роста плода, полностью исключить их модифицирующее влияние в рамках ретроспективного анализа представляется затруднительным.

В исследовании Tong и коллег (2018) были проанализированы 53 беременности у 49 женщин без СПС с бременем ЖА $>1\%$ (диапазон 1,1–58,7 %) в период с 2010 по 2016 гг. [20]. Исходы для матери, плода и новорожденного сравнивались с показателями двух контрольных групп беременных, сопоставимых по количеству пациенток: 1 – женщины с наджелудочковой тахикардией (в анамнезе или во время текущей беременности); 2 – пациентки без ССЗ. У 6 из 53 (11 %) беременных с ЖА были зарегистрированы материнские сердечно-сосудистые события: СН – у 1; устойчивая желудочковая тахикардия, потребовавшая терапии – у 5. В контрольной группе сердечно-сосудистые события отсутствовали. У всех женщин с неблагоприятными материнскими исходами бремя ЖА превышало 5 %. Неблагоприятные перинатальные исходы (низкая масса тела при рождении и преждевременные роды) были отмечены у 7 пациенток (13 %) с ЖА, что являлось сопоставимым с группой контроля – пациентками без ССЗ. Из ограничений данного исследования следует отметить небольшой размер выборки и значительную гетерогенность бремени ЖА в изучаемой популяции (от 1,1 % до 58,7 %), что потенциально способно повлиять на статистическую мощность исследования и привести к недооценке значения высокого бремени ЖА [20].

В проспективном когортном исследовании Muñoz-Ortiz и соавторов (2024), включившем 290 беременных, зарегистрированных в регистре REMEC в период с 1 января 2016 по 31 декабря 2019 гг.,

у большинства пациенток (85,9 %) аритмия была без сопутствующих ССЗ и только у 8,7 % в анамнезе отмечалась СПС [21]. Следует подчеркнуть, что исследование не было направлено на изучение идиопатических ЖА: желудочковые и суправентрикулярные нарушения ритма анализировались в рамках единой когорты без отдельной стратификации: у 33 % были ЖЭК, у 15 % – пароксизмальные рецидивирующие наджелудочковые тахикардии. Среди пациенток с ЖА бремя аритмии по данным ХМ ЭКГ варьировало от 1 % до 50 %. У большинства (60,7 %) оно было низким (1–5 %), у 23,6 % составляло 6–20 %, а у 15,7 % превышало 20 %. Тяжелые материнские осложнения встречались редко (менее 3 %), случаев материнской смертности зарегистрировано не было. Госпитализация по поводу аритмии потребовалась приблизительно у 10–15 % пациенток, однако конкретные показания к госпитализации авторами не описаны. Частота неблагоприятных фетальных и неонатальных исходов составила 12–15 %; преждевременные роды отмечались примерно в 10 % случаев, низкая масса тела новорожденных – в 8–10 %. При этом статистически значимого увеличения частоты тяжелых ССО именно у пациенток с ЖА выявлено не было [21].

ОБСУЖДЕНИЕ

Подводя итоги совокупным результатам приведенных исследований (табл.) Lin, Chou, Tong и Muñoz-Ortiz и учитывая недостатки каждого из них, можно сделать вывод о том, что данных, позволяющих утверждать, что идиопатическая ЖА при беременности не сопровождается тяжелыми материнскими осложнениями, представлено недостаточно. При этом нет четких сведений и о том, что идиопатическая ЖА при беременности полностью нейтральна в отношении перинатального прогноза. Несмотря на то, что во всех работах материнская смертность отсутствовала и тяжелые аритмические события регистрировались редко, авторы единодушно подчеркивают – при высоком бремени ЖА неблагоприятные фетальные и неонатальные исходы отмечались в 10–13 % случаев, а при бремени ЖА ≥ 10 % описано увеличение частоты еще и отдельных акушерских осложнений. На это невозможно не обратить внимания. Вероятно, это относительно недавно появившаяся характеристика, то есть бремя желудочковой эктопии требует более детального изучения у беременных как при наличии СПС, так и при его отсутствии [22], особенно учитывая тот факт, что она пока не включена ни в одну из общепринятых моделей стратификации риска беременности (mWHO 2.0, CARPREG II).

В целом анализ публикаций последних 8 лет (2018–2026) показывает, что клиническое значение ЖА у беременных принципиально различается в зависимости от наличия, главным образом, СПС. У пациенток со СПС неблагоприятные перинатальные исходы во многом обусловлены нарушением маточно-плацентарного кровотока. Снижение сердечного выброса, повышение давления наполнения камер сердца и эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности приводят к ухудшению перфузии плаценты, развитию плацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, задержке его роста и увеличению риска преждевременных родов. ЖА нередко выступает маркером/триггером кардиальной декомпенсации, а не первопричиной неблагоприятных исходов.

У беременных с ЖА и структурно нормальным сердцем ситуация иная: тяжелые материнские осложнения встречаются редко, что, вероятно, указывает на благоприятный материнский прогноз. Однако влияние ЖА на перинатальные исходы также остается недостаточно изученным и до конца не определенным. Можно предположить несколько патофизиологических механизмов: 1. Частая ЖА сопровождается неэффективными сокращениями и постэкстрасистолическими паузами, что при высоком бремени ЖА может снижать эффективный сердечный выброс. Во время беременности даже умеренное уменьшение минутного объема кровообращения потенциально способно ухудшать маточно-плацентарную перфузию. 2. Хроническое снижение плацентарного кровотока может приводить к развитию плацентарной дисфункции, ограничению доставки кислорода и питательных веществ плоду, повышая вероятность задержки роста плода, преждевременных родов и других неблагоприятных перинатальных исходов. 3. Дополнительное значение может иметь формирование ЖА-индуцированной кардиомиопатии при длительном существовании высокого бремени желудочковой эктопии. Даже субклиническое снижение сократительной функции миокарда способно ухудшать гемодинамическую адаптацию беременности.

Следует подчеркнуть, что перечисленные механизмы в настоящее время остаются гипотетическими и требуют подтверждения в специально спланированных проспективных исследованиях.

Кроме того, ряд ключевых вопросов остается фактически нерешенным: динамика ЖА в разные trimestры беременности, поведение ЖА в родах, тактика ведения впервые выявленной ЖА на поздних сроках гестации (когда остается риск наличия нераспознанного ССЗ), а также состояние аритмогенеза после родов.

Таблица. Сравнение современных исследований, посвященных исходам беременности при ЖА без СПС**Table.** Contemporary studies of pregnancy outcomes in women with ventricular arrhythmias without structural heart disease

Исследование	Дизайн	n	Порог бремени ЖА	Основные результаты	Ограничения
Lin и соавт., 2021	проспективное	6148	>0,5 %	Бремя ЖА >4,77 % связано с увеличением неблагоприятных фетально-неонатальных исходов	Низкий порог включения, небольшое число пациенток с высоким бременем ЖА
Tong и соавт., 2018	ретроспективное	53	>1 %	Материнские осложнения наблюдаются только при бремени ЖА >5 %	Малый объем выборки
Chou и соавт., 2023	ретроспективное	321	>1 %	При бремени ЖА 10 % встречается отслойка плаценты	Возможное влияние сопутствующих факторов
Muñoz-Ortiz и соавт., 2024	проспективное	290	1–50 %	Низкая частота тяжелых материнских осложнений, неблагоприятные перинатальные исходы 12–15 %	Совместный анализ желудочковых и наджелудочковых аритмий

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практический алгоритм ведения пациенток с идиопатической ЖА при беременности может включать следующие этапы:

1. Подтверждение диагноза и оценка аритмической нагрузки (ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ).
2. Исключение СПС с помощью эхокардиографии, а при наличии показаний – МРТ сердца (после родоразрешения).
3. Поиск потенциальных триггеров аритмии (электролитные нарушения, заболевания щитовидной железы, анемия, прием стимулирующих веществ, эмоциональный стресс и другие обратимые причины).
4. Оценка функции миокарда и риска развития ЖА-индуцированной кардиомиопатии, особенно у пациенток с высоким бременем ЖА.
5. Индивидуальная оценка показаний к антиаритмической терапии с учетом выраженности симптомов, бремени ЖА, функции левого желудочка, безопасности препаратов для матери и плода и предполагаемой пользы лечения.
6. Динамическое наблюдение рекомендуется проводить с использованием ХМ ЭКГ и ЭхоКГ. При отсутствии отрицательной динамики целесообразно выполнять данные исследования не реже одного раза в каждом триместре беременности.

При высоком бремени ЖА и снижении фракции выброса левого желудочка или подозрении на развитие ЖА-индуцированной кардиомиопатии периодичность обследования должна определяться индивидуально с учетом клинической ситуации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема ЖА во время беременности, особенно у пациенток со структурно нормальным сердцем, требует дальнейшего изучения. Имеющиеся данные ограничены и нередко противоречивы, что затрудняет однозначную клиническую интерпретацию, в связи с чем необходимы дальнейшие проспективные исследования с более строгим методологическим дизайном, стандартизированной оценкой аритмической нагрузки и длительным последующим наблюдением.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Киргизова М. А., Дедкова А. А., Кистенева И. В. Оценка влияния нарушений ритма и проводимости сердца на течение и исход беременности: опыт аритмологического центра. *Российский кардиологический журнал*. 2019;7:7–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-7-11>
2. Kirgizova MA, Dedkova AA, Kisteneva IV. Assessment of the effect of cardiac rhythm and conduction disorders on the course and outcome of pregnancy: data of the Arrhythmia Center. *Russ J Cardiol*. 2019;7:7–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-7-11>
3. De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J*. 2025;46:4462–4568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf193>
4. Senarath S, Nanayakkara P, Beale AL, et al. Diagnosis and management of arrhythmias in pregnancy. *Europace*. 2022;24:1041–1051. <https://doi.org/10.1093/europace/euab297>
5. Siu SC, Silversides CK, et al. Risk of complications during pregnancy in women with heart disease: the CARPREG II Study. *Lancet*. 2018;391:1643–1651.
6. Можейко Л. Ф., Поух М. А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы при нарушениях ритма сердца. *Кардиология в Беларуси*. 2021;4:5123–526. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.13.4.002>, <https://elibrary.ru/iymmoa>
7. Mozheyko LF, Poukh MA. Features of pregnancy, delivery and perinatal outcomes in women with heart rhythm disorder. *Cardiology in Belarus*. 2021;4:512–526. (In Russ.)
8. Хидирова Л. Д., Кешикова Д. Д., Ольшевская О. К. Желудочковые аритмии при беременности. Тактика ведения пациентов. *Атеросклероз*. 2023;19:162–170. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-2-162-170>, <https://elibrary.ru/lqjrft>
9. Khidirova LD, Keshikova DD, Olshevskaya OK. Ventricular arrhythmias during pregnancy. Tactics of management of patients. *Atheroscler*. 2023;19:162–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-2-162-170>, <https://elibrary.ru/lqjrft>
10. Scott NS, Sarma AA, Choi E. Bridging the Gap in Maternal Cardiovascular Risk: Identifying Patients at Elevated Risk. *JACC Adv*. 2023. 27;2:100177. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100177>
11. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001. 104:515–521.
12. D’Souza RD, Silversides CK, Tomlinson GA, Siu SC. Assessing cardiac risk in pregnant women with heart disease: how risk scores are created and their role in clinical practice. *Can J Cardiol*. 2020;36(7):1011–1021. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.079>
13. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. ZAHARA Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010; 31:2124–2132. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq200>
14. Kayle S, Nihar R, Robert W, et al. Cardio-obstetrics: Recognizing and managing cardiovascular complications of pregnancy. *Spatz Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;87:43–52. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.18137>
15. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in congenital heart disease: risk prediction and counselling. *Heart*. 2020;106:1853–1861. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314702>
16. Слостникова И. Д., Шапхун О. О. Клинические особенности различных видов нарушений ритма сердца во время беременности. *Профессорский журнал. Серия: медицинские науки*. 2025;1–2:13–21. <https://doi.org/10.18572/2658-7130-2025-1-2-13-21>
17. Slastnikova ID, Sharkhun OO. Clinical features of various types of rhythm disorders during pregnancy. *Professors’ Journal. Series: Medical Sciences*. 2025;1–2:13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.18572/2658-7130-2025-1-2-13-21>
18. de Lavallaz JD, Mézier J, Mertz L, et al. Risk factors for the development of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66:1145–1163.
19. Олесин А. И., Константинова И. В., Тютелева Н. Н., Иванов В. С. Клинико-прогностическое значение определения предикторов дисфункции левого желудочка у пациентов без структурных изменений сердца с вентрикулярной эктопией (клинико-экспериментальное исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8:53–67. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-53-67>
20. Olesin AI, Konstantinova IV, Tyuteleva NN, Ivanov VS. Clinical and prognostic significance of left ventricular dysfunction predictors in patients with ventricular ectopy and without structural heart disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2023;8:53–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-53-67>
21. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2019;40:3848–3855. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000666224.85529.71>, <https://elibrary.ru/lqwztj>
22. Wald RM, Silversides CK, Kingdom J, et al. Maternal cardiac output and fetal doppler predict adverse neonatal outcomes in pregnant women with heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2015;23(41):e002414. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002414>
23. Lin J, Qian Y, Chen Q, et al. The burden of premature ventricular contractions predicts adverse fetal and neonatal outcomes among pregnant women without structural heart disease: A prospective cohort study. *Clin Cardiol*. 2021;44:833–838. <https://doi.org/10.1002/clc.23612>
24. Chou CC, Lee HL, Wo HT, et al. Obstetric and fetal/neonatal outcomes in pregnant women with frequent pre-

mature ventricular complexes and structurally normal heart. *Int J Cardiol.* 2022;371:160–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.10.011>

20. Tong C, Kiess M, Deyell MW, et al. Impact of frequent premature ventricular contractions on pregnancy outcomes. *Heart.* 2018;104:1370–1375. <https://doi.org/10.1136/heart-jnl-2017-312624>

21. Muñoz-Ortiz E, Miranda-Arboleda AF, Saavedra-González YA, et al. Characterization of cardiac arrhythmias and maternal-fetal outcomes in pregnant women: A prospective cohort study. *Rev Port Cardiol.* 2024;43:67–74. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2023.08.003>

22. Михайлов Е. Н., Гизатулина Т. П., Лебедев Д. С. Желудочковые нарушения ритма сердца. Внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(11):6670. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6670>, <https://elibrary.ru/rljanm>

Mikhailov EN, Gizatulina TP, Lebedev DS, et al. 2025 Clinical practice guidelines for Ventricular arrhythmias of the heart and Sudden cardiac death. *Russ J Cardiol.* 2025;30(11):6670. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2025-6670>, <https://elibrary.ru/rljanm>

Информация об авторах:

Володичева Наталия Сергеевна – науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, volodicheva-ns@mail.ru, ORCID 0009-0002-0268-3784;

Жабина Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, zhabina-ekaterina@mail.ru, ORCID 000-0002-9001-8743;

Трешкур Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, доцент, заведующая научно-исследовательской лабораторией электрокардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Мин-

здрава России, Санкт-Петербург, Россия, meinetvt@mail.ru, ORCID 0000-0002-7976-5588.

Вклад авторов:

Володичева Н. С. – концепция и дизайн обзора, поиск и анализ литературы, интерпретация данных, подготовка первоначального варианта рукописи; Жабина Е. С. – анализ и интерпретация данных, критический пересмотр рукописи с внесением интеллектуально значимых дополнений; Трешкур Т. В. – научное руководство, окончательное утверждение версии рукописи.

Authors information:

Natalia S. Volodicheva, Researcher of the research laboratory of electrocardiology, assistant professor of faculty therapy with clinic of the Institute of Medical Education, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, volodicheva-ns@mail.ru, ORCID 0009-0002-0268-3784;

Ekaterina S. Zhabina, MD, PhD, Senior researcher of the research laboratory of electrocardiology, assistant professor of faculty therapy with clinic of the Institute of Medical Education, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, zhabina-ekaterina@mail.ru, ORCID 000-0002-9001-8743;

Tatyana V. Treshkur, MD, PhD, Associate professor, Head of the research laboratory of electrocardiology, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, meinetvt@mail.ru, ORCID 0000-0002-7976-5588.

Contribution of the authors:

Volodicheva N. S. – review concept and design, literature search and analysis, data interpretation, and preparation of the original draft; Zhabina E. S. – data analysis and interpretation and critical revision of the manuscript for important intellectual content; Treshkur T. V. – scientific supervision, critical revision, and final approval of the manuscript.

Поступила в редакцию / Received: 28.05.2026

Принята к публикации / Accepted: 20.07.2026

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:004.8

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-359-370>

Прогнозная модель назначения самоконтроля артериального давления амбулаторным пациентам с артериальной гипертензией

М. В. Ионов¹, И. В. Емельянов¹, В. В. Ващенко¹, Я. П. Воронин¹, Э. Э. Гайбалиев²,
С. В. Ковальчук², А. О. Конради¹

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ионов Михаил Васильевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: dr.mikhail.ionov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Самоконтроль артериального давления (СКАД) рекомендуется использовать для подтверждения диагноза артериальной гипертензии (АГ) и для контроля эффективности лечения. Ключевую роль в активном и правильном СКАД играет рекомендация лечащего врача. **Цель.** Оценить частоту назначения СКАД амбулаторным пациентам с АГ врачами-кардиологами, выявить ассоциированные факторы, разработать прогнозную модель назначения СКАД на основе машинного обучения на данных электронных медицинских карт (ЭМК). **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ ЭМК 44 358 пациентов, посетивших врача в 2018–2024 гг. На основе алгоритма LightGBM разработана прогнозная модель назначения СКАД с использованием структурированных клинико-демографических показателей и текстовых признаков из поля «Описание диагноза» (TF-IDF). Качество оценивалось на тестовой (70 % данные 2018–2023 гг.) и внешней валидационной выборке (ООТ, данные 2024 г.). Для анализа структуры рекомендаций применено тематическое моделирование (LDA). **Результаты.** Рекомендация СКАД дана 40 180 пациентам (90,6 %). Модель машинного обучения продемонстрировала высокое качество: на тестовой выборке AUC-ROC = 0,809, точность = 0,954, чувствительность = 0,810; на ООТ-выборке – AUC-ROC = 0,840, точность = 0,979, чувствительность = 0,837. Наибольший вклад в прогноз внесли текстовые признаки из описания диагноза (gain = 11315,1), возраст (3461,8) и код диагноза (3138,4). Исключение текста снижало AUC-ROC до 0,655–0,673. Вероятность назначения СКАД выше у пациентов молодого возраста, с высокой стадией и неконтролируемой АГ. Моделью LDA выделено 6 тем; в большинстве из них присутствуют упоминания СКАД. **Заключение.** Врачи-кардиологи рекомендуют СКАД подавляющему большинству пациентов с АГ. Решение о назначении связано с объективными признаками тяжести заболевания и возрастом. Разработанная прогнозная модель с высокой точностью идентифицирует пациентов, которым показан СКАД, являясь основой для системы поддержки врачебных решений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, врачебные рекомендации, электронные медицинские карты, машинное обучение, прогнозная модель, самоконтроль артериального давления

Для цитирования: Ионов М. В., Емельянов И. В., Ващенко В. В. и др. Прогнозная модель назначения самоконтроля артериального давления амбулаторным пациентам с артериальной гипертензией. *Трансляционная медицина*. 2026;13(4):359–370. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-359-370>; <https://elibrary.ru/dhpani>

Predictive model for recommending home blood pressure monitoring in outpatients with arterial hypertension

Mikhail V. Ionov¹, Igor V. Emelyanov¹, Vladislav V. Vashchenkov¹, Yakov P. Voronin¹, Emil E. Gaibaliev², Sergey V. Kovalchuk², Aleksandra O. Konradi¹

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

² ITMO University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Ionov,
V. A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: dr.mikhail.ionov@gmail.com

ABSTRACT

Background. Home blood pressure monitoring (HBPM) is recommended both for confirming the diagnosis of hypertension (HTN) and for monitoring treatment efficacy. The recommendation of the treating physician plays a key role in promoting active and correct HBPM. **Objective.** To assess the frequency of HBPM recommendations by cardiologists for outpatients with HTN, identify factors associated with HBPM recommendation, and develop a machine learning–based predictive model of HBPM recommendation using electronic medical record (EMR) data. **Materials and methods.** A retrospective analysis of EMR data from 44,358 outpatients with HTN seen by cardiologists in 2018–2024 was conducted. A predictive model was developed using the LightGBM algorithm based on structured clinical and demographic parameters and text features from the “Diagnosis Description” field (TF-IDF). Model performance was evaluated on a test set (70 % of 2018–2023 data) and an out-of-time validation set (OOT, 2024 data). Topic modeling (LDA) was applied to analyze recommendation structure. **Results.** HBPM recommendation was present in 40,180 patients (90.6 %). The machine learning model demonstrated high performance: test set AUC-ROC = 0.809, accuracy = 0.954, sensitivity = 0.810; OOT set AUC-ROC = 0.840, accuracy = 0.979, sensitivity = 0.837. Text features from diagnosis descriptions made the highest contribution (gain = 11,315.1), followed by age (3,461.8) and ICD code (3,138.4). Excluding text reduced AUC-ROC to 0.655–0.673. Higher probability of HBPM prescription was associated with younger age, advanced HTN stage, and uncontrolled blood pressure. LDA identified 6 topics; HBPM was mentioned in most. **Conclusion.** Cardiologists recommend HBPM to most patients with HTN. The decision to recommend HBPM is associated with objective indicators of disease severity and age. The developed predictive model accurately identifies patients for whom HBPM is indicated and can serve as a foundation for clinical decision support systems.

Keywords: arterial hypertension, electronic health records, home blood pressure monitoring, machine learning, physician recommendations, predictive model

For citation: Ionov MV, Emelyanov IV, Vashchenkov VV, et al. Predictive model for recommending home blood pressure monitoring in outpatients with arterial hypertension. *Translational Medicine*. 2026;13(4):359–370. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-359-370>; <https://elibrary.ru/dhpani>

Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, СКАД – самоконтроль артериального давления, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ЭМК – электронная медицинская карта, LDA – Latent Dirichlet Allocation (тематическое моделирование), LightGBM – Light Gradient Boosting Machine, OOT – Out-of-Time (внешняя валидационная выборка), TF-IDF – Term Frequency-Inverse Document Frequency.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика артериальной гипертензии (АГ) в течение долгого времени основывалась лишь на показателях «офисного» артериального давления (АД), измеренного специалистом в клинике. Хорошо известны многочисленные ограничения этого метода [1], основным из которых является невозможность диагностики изолированных форм АГ (скрытой или маскированной и АГ «белого халата») [2]. Согласно данным регистровых и поперечных эпидемиологических исследований, почти половине пациентов с повышенным офисным АД необходима дополнительная диагностика фенотипов АГ для корректной стратификации риска и индивидуализации лечения [3–5]. Верификация диагноза и должный контроль эффективности терапии возможны при оценке АД вне медицинского учреждения с помощью суточного мониторирования (СМАД) и/или самоконтроля (СКАД).

Данные, полученные при СКАД, хорошо воспроизводимы, так как обычно измерения проводятся на протяжении длительного времени в повседневных условиях. Этот метод отличается доступностью, простотой, экономичностью и, в определенной мере, объективностью [6]. Высокая прогностическая ценность СКАД в отношении субклинического поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений и смертности подтверждена результатами многочисленных ретро- и проспективных исследований [7]. Известно, что предсказательная точность СКАД превосходит офисное АД и, как минимум, сопоставима с результатами СМАД [8]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ с 2018 г. подчеркивается важность использования амбулаторных методов измерения АД и их диагностическая идентичность офисным показателям [9, 10], при этом отдельно упоминается ценность СКАД для повышения приверженности, особенно в комбинации с дополнительными, в первую очередь, телемедицинскими вмешательствами [11].

Во внедрении и активном использовании СКАД ключевую роль играет врач, однако не все специалисты

осведомлены о его клинической значимости и надлежащей методологии применения [12]. Отсутствие или неточные рекомендации по осуществлению СКАД приводят либо к полному отсутствию, либо к неправильному, зачастую хаотичному его выполнению [13]. Это влечет за собой ошибочную диагностику, неверную интерпретацию полученных пациентом данных или даже их игнорирование, что негативно сказывается на приверженности к терапии, способствует терапевтической инертности и снижению эффективности лечения в целом [14].

Таким образом, целью нашего исследования являлись оценка частоты назначения СКАД амбулаторным пациентам с АГ врачами-кардиологами, выявление ассоциированных факторов и разработка прогностической модели назначения СКАД на основе машинного обучения с использованием данных электронных медицинских карт (ЭМК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование являлось одноцентровым, поперечным и ретроспективным. Проведена выгрузка обезличенных данных ЭМК пациентов из медицинской информационной системы (МИС) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 01.09.2018 по 31.12.2024 согласно следующим критериям:

- Возраст от 18 лет и старше;
- Первичный прием пациента;
- Уникальные пациенты: однажды отобранный в любой временной точке пациент больше не включался в набор данных, даже если у него в дальнейшем был найден «первичный прием»;
- Основной диагноз – повышенное АД (код МКБ-10 R03.0), гипертоническая болезнь (коды МКБ-10 I10-I13), предполагаемая или установленная вторичная АГ (коды МКБ-10 I15), без ограничения по сопутствующим нозологиям;
- Консультирующий специалист – врач-кардиолог.

Критерии исключения: отсутствие ключевых клинических параметров (таких как возраст, пол или данные об АД) и дублирующиеся записи.

Анализировались следующие показатели ЭМК: пол, возраст, характер сопутствующей патологии, уровень офисного систолического и диастолического АД (САД и ДАД соответственно) и частоты сердечных сокращений, индекс массы тела (ИМТ). Далее прицельно анализировали раздел ЭМК «Рекомендации». Этот раздел заполняется в обязательном порядке при каждом визите пациента к врачу и предполагает наличие таких секций, как: диета, двигательный

режим, медикаментозная терапия, лабораторные и инструментальные исследования.

В разделе отсутствует отдельная секция для рекомендаций по СКАД или другим вариантам самодиагностики. В связи с этим проводился поиск по словам и их сочетаниям: «дневник/дневника», «ведение», «с ... записью/запись», «АД/артериального давления/артериальное давление/ АД», «измерение», «дома/домашнего/домашний», «бумажный(ого)/электронный(ого)», «самоконтроль/самоконтроля». Далее проводилась сортировка эпизодов: пациенты были разделены на тех, кому формально были даны рекомендации по СКАД, и на тех, кто не получил такой рекомендации. Дополнительно оценивалась полнота рекомендаций по СКАД с помощью простого случайного отбора среди пациентов, получивших назначения по СКАД.

Репрезентативность выборки была рассчитана с помощью общедоступной методики Daniel WW на основании результатов анализа частоты рекомендаций в нашей когорте пациентов и априорных условий по надежности 95 % и допустимой погрешности 5 % [15].

Предобработка данных и конструирование признаков

С целью повышения качества данных и пригодности для статистического моделирования был выполнен комплекс процедур их предобработки:

1. Обработка пропущенных значений: для категориальных переменных пропуски кодировались как отдельная категория («Нет данных»). Для непрерывных переменных (например, уровень АД) пропуски не заполнялись во избежание внесения систематических ошибок; анализ проводился по доступным наблюдениям.

2. Обработка выбросов: экстремальные значения в непрерывных переменных (например, АД > 300 мм рт. ст., отрицательный возраст и подобные) были идентифицированы при оценке межквартильного размаха и визуального анализа при построении boxplot-диаграмм.

3. Обработка текстовых данных. Текстовое поле «Описание диагноза» было очищено и нормализовано: приведение к нижнему регистру, удаление пунктуации и стоп-слов, а также лемматизация. Затем текст был векторизован с помощью метода TF-IDF (*Term Frequency-Inverse Document Frequency*) с ограничением до 100 наиболее значимых n-грамм (униграмм и биграмм).

Определение целевой переменной

Целевая переменная была сформирована как бинарный индикатор. Значение 1 присваивалось случаям,

в которых в структурированном поле «найдено в разделах» присутствовала какая-либо рекомендация по СКАД. Значение 0 соответствовало отсутствию любого упоминания о необходимости выполнения СКАД.

Качество прогнозной модели

Для прогнозирования факта назначения рекомендации по СКАД была построена модель бинарной классификации на основе градиентного бустинга (LightGBM). Модель обучалась на признаках, включающих демографические, клинические, антропометрические данные, коды диагнозов, а также 100 текстовых признаков, полученных с помощью TF-IDF векторизации поля «Описание диагноза».

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для характеристики исследуемой выборки на первом этапе был проведен дескриптивный анализ. Категориальные переменные описаны с использованием абсолютных значений и частот (в процентах). Непрерывные переменные, в зависимости от соответствия нормальному распределению (оцененного с помощью критерия Шапиро-Уилка), представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) либо медианы с первым и третьим квартилем ($Me [Q1; Q3]$). Для визуализации распределения признаков и их взаимосвязи с целевой переменной использовались библиотеки seaborn и matplotlib: построены гистограммы, графики плотности (KDE), круговые диаграммы и таблицы сопряженности. Для сравнения средних значений непрерывных переменных (например, возраст, АД) между группами пациентов с рекомендацией и без нее, в зависимости от распределения, применялся либо t-критерий Стьюдента для независимых выборок, либо U-критерий Манна-Уитни.

Связь между категориальными переменными оценивалась с помощью таблиц сопряженности и критерия Хи-квадрат (χ^2). Для прогнозирования вероятности назначения рекомендации был использован градиентный бустинг на деревьях (LightGBM). Данные были разделены на обучающую и тестовую выборки в соотношении 70:30 со стратификацией по целевой переменной для сохранения баланса классов. Для проверки устойчивости модели на временных данных была выделена внешняя тестовая выборка (Out-of-Time, OOT), включающая записи за 2024 г. Для компенсации дисбаланса классов в алгоритме был задействован параметр `is_unbalance`. Качество модели оценивалось на тестовой и OOT выборках с помощью метрик, принятых для задач бинарной классификации: площадь под ROC-кривой (AUC-ROC), точность (Precision), полнота (Recall)

и матрица ошибок (Confusion Matrix). Важность признаков для прогноза визуализирована с помощью встроенной функции `plot_importance` библиотеки LightGBM.

Статистическая значимость результатов оценивалась на стандартном уровне $p < 0,05$. Все анализы проводились с двусторонними тестами. Все этапы работы с данными – от предобработки и описательного анализа до построения и валидации прогнозных моделей – были выполнены с использованием языка программирования Python (версия 3.9) с использованием библиотек `pandas`, `numpy`, `scikit-learn`, `lightgbm`, `spacy` и `nlTK`.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая выборка включила 44 358 пациентов, характеристика которых по основным оцениваемым параметрам приведена в таблице 1. Выборка

представлена преимущественно пациентами женского пола среднего возраста с избыточной массой тела и неконтролируемой АГ, при этом у значительной части участников были ранее диагностированы сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания, реже – хроническая болезнь почек.

Рекомендация по ведению дневника СКАД фигурировала в одноименном разделе у 40 180 пациентов (90,6 %), тогда как у 4178 пациентов (9,4 %) не было таковой. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что подавляющему большинству лиц, которые обращаются амбулаторно к врачу-кардиологу крупного федерального центра по поводу повышенного АД, дается письменная рекомендация о необходимости проводить СКАД.

Качество модели на тестовой выборке (70 % данных периода 2018–2023 гг.) составило: AUC-ROC = 0,809, точность = 0,954, чувствительность = 0,810.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 44 358)

Table 1. General characteristics of the study population (n = 44,358)

Параметр	Значение
Пол (мужской)	18 171 (41,0 %)
Возраст, лет	58,4±14,8
Артериальное давление (систолическое), мм рт. ст.	139,4±25,0
Артериальное давление (диастолическое), мм рт. ст.	85,4±26,7
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8±6,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	72,5±11,6
Вид оплаты: - наличные - добровольное медицинское страхование	22 465 (50,6 %) 768 (1,7 %)
Стадии гипертонической болезни*: I стадия II стадия III стадия	4969 (14,9 %) 18 870 (56,7 %) 9439 (28,4 %)
Степень артериальной гипертензии (для пациентов, не получающих лечения)*: 1 степень 2 степень 3 степень	465 (38,8 %) 477 (39,9 %) 256 (21,4 %)
Сопутствующие заболевания: - ишемическая болезнь сердца - хроническая сердечная недостаточность - хроническая болезнь почек	12 514 (28,2 %) 15 390 (34,7 %) 1607 (3,6 %)

Примечания: *представленные доли рассчитаны относительно численности соответствующей диагностической группы, а не от общей выборки пациентов.

Notes: *Percentages are calculated relative to the size of the respective diagnostic group, rather than the total patient sample.

На внешней временной валидационной выборке (OOT, данные за 2024 г. – 30 %) метрики были сопоставимы: AUC-ROC = 0,840, точность = 0,979, чувствительность = 0,837. Анализ важности признаков по метрике gain показал, что наибольший вклад в прогноз вносят текстовые признаки из поля «описание диагноза» (максимальная важность = 11 315,1 усл. ед.), за которыми следуют возраст (важность = 3461,8), код диагноза (3138,4) и стадия заболевания (2743,9). Клинические параметры, такие как систолическое АД (1039,7) и ИМТ (704,9), также вошли в десятку наиболее значимых предикторов. Модель с использованием текстовых признаков («описание диагноза») показала высокое качество. Значение AUC-ROC на тестовом наборе данных составило 0,809, а на OOT наборе данных – 0,840 (рис. 1). Точность

варьировала между 0,95–0,98, а чувствительность в диапазоне от 0,81 до 0,84. Контрольный эксперимент с исключением текстовых признаков привел к значительному снижению прогнозной силы модели: AUC-ROC на тестовой выборке снизился до 0,673, на OOT выборке – до 0,655. Назначение рекомендации по СКАД наиболее сильно ассоциировано с признаками, отражающими тяжесть заболевания. Аналогичное положительное влияние оказывает больший ИМТ, что согласуется с клиническими рекомендациями, рассматривающими ожирение как один из важных факторов сердечно-сосудистого риска. Неожиданным результатом явилась обратная связь с возрастом: рекомендация чаще назначалась пациентам более молодого возраста. Вклад пола оказался статистически незначимым после учета

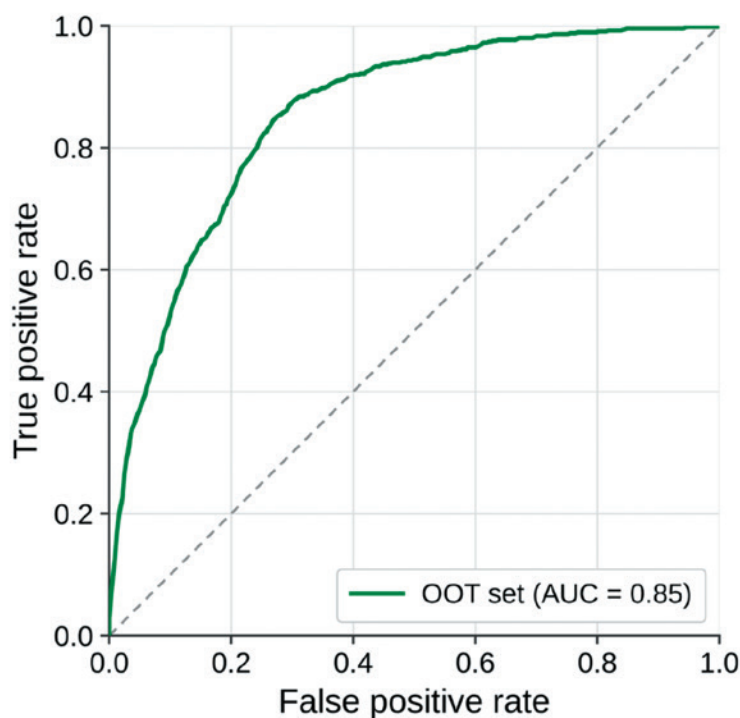


Рис. 1. ROC-кривая для построенного классификатора

Примечание: Зеленая сплошная линия обозначает ROC-кривую классификатора LightGBM на внешней валидационной выборке 2024 г. (Out-of-Time, OOT set) с площадью под кривой AUC-ROC = 0,84 (в тексте – 0,840). Серая пунктирная линия соответствует классификатору случайного угадывания (AUC = 0,50). Ось абсцисс (*False positive rate*) отражает долю ложноположительных исходов (1 – специфичность), ось ординат (*True positive rate*) – долю истинноположительных исходов (чувствительность). Расчет метрик и визуализация выполнены с использованием языка программирования Python (версия 3.11) и библиотек scikit-learn (версия 1.4) и matplotlib (версия 3.10).

Fig. 1. ROC curve for the constructed classifier

Note: The solid green line represents the ROC curve of the LightGBM classifier on the external out-of-time validation set (2024 data, OOT set) with an area under the curve AUC-ROC = 0.84 (reported as 0.840 in the main text). The grey dashed diagonal line corresponds to the chance baseline (AUC = 0.50). The x-axis (*False positive rate*) indicates 1 – specificity, and the y-axis (*True positive rate*) indicates sensitivity. Metric calculations and plot visualization were performed using Python (version 3.11) with scikit-learn (version 1.4) and matplotlib (version 3.10) packages.

Таблица 2. Ключевые слова по темам в разделе «Рекомендации»

Table. 2. Topic keywords in the “Recommendations” section

№ темы	Число записей	Ключевые слова
0	358	АД, время, минута, мм рт. ст., средний, один, прием, <u>дневник</u>
1	5620	нагрузка, физический, менее, <u>контроль</u> , снижение, отдых, режим, труд, общий, ходьба
2	15 293	АД, <u>контроль</u> , нагрузка, пульс, <u>дневник</u> , утро, вечер, режим, физ, рекомендация
3	4024	физический, неделя, нагрузка, умеренный, менее, динамический, мин, день, аэробный, упражнение
4	1704	мм рт. ст., <u>контроль</u> , кровь, кардиолог, ЭКГ, анализ, консультация, наблюдение, год, запись
5	1125	<u>измерение</u> , <u>самоконтроль</u> , АД, <u>домашний</u> , <u>дневник</u> , давление, артериальный, условие, электронный, <u>ведение</u>

клинических параметров, что свидетельствует об объективности врачебных решений, не зависящей от половой принадлежности. Ключевой находкой исследования является демонстрация того, что разработанная прогнозная модель, включающая структурированные и неструктурированные текстовые данные из ЭМК, позволяет с высокой точностью ($AUC-ROC > 0,84$) идентифицировать пациентов, которым будет назначена рекомендация по СКАД. Критическую роль в прогнозе играет текстовая информация из описания диагноза, что подтверждается снижением значения $AUC-ROC$ на 0,15 при исключении этих данных.

Анализ направленности влияния признаков (SHAP) показал, что вероятность назначения рекомендации по СКАД повышалась у пациентов более молодого возраста, с более высокой стадией гипертонической болезни и при ее неконтролируемом течении. Влияние уровня АД, частоты сердечных сокращений и ИМТ носило слабый или немонотонный характер.

С использованием алгоритма тематического моделирования LDA было выделено 6 тем (максимально достигнутый уровень согласованности – 0,68). По результатам анализа тем отмечается, что СКАД упоминается во многих из них. Первичный анализ, проиллюстрированный в таблице 2, показал, что в пяти из шести тем присутствуют такие ключевые слова, как «дневник», «ведение», «контроль», «самоконтроль» и пр. Наибольшее внимание вопросам СКАД уделено в теме № 5 (1125 записей). В то же время в наиболее распространенной теме № 2 (15 293 записи) слово «дневник» упоминается, однако развернутых рекомендаций не представлено. В рамках дальнейшего исследования планируется более детальный анализ семантики структуры рекомендаций по темам

с выделением развернутых паттернов и оценкой их однозначной интерпретируемости и соответствия лучшим практикам.

Для анализа взаимосвязей между ключевыми словами различных тем была построена семантическая сеть (рис. 2). На графе отражены наиболее значимые ассоциативные связи: толщина ребер пропорциональна частоте совместного появления пар терминов, а цветовое оформление узлов позволяет идентифицировать наиболее частые слова в выделенных темах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование СКАД в повседневной практике ведения пациентов с АГ – один из ключевых элементов для установления и поддержания контроля за заболеванием. Несмотря на признание СКАД всеми профессиональными сообществами, его внедрение остается ниже оптимального, и препятствия к его распространению могут возникать на уровне пациента (недостаток знаний, высокая стоимость приборов), врача (опасения относительно точности, низкая ожидаемая приверженность пациентов) или системы здравоохранения (отсутствие интеграции данных, вопросы к безопасности их хранения и обмена) [16].

Наши данные в положительную сторону отличаются от ранее проведенных исследований. Например, по данным базы NHANES (2009–2010 гг.), СКАД по рекомендации врача регулярно выполняли около 22 % взрослых в США [17]. Согласно данным Tang и соавторов, в исследовании опроса NHANES 2009–2014 гг. среди более чем 6000 пациентов с АГ только 30,1 % сообщили о том, что врач рекомендовал им СКАД, и из них 82 % действительно воспользовались

Разительно отличаются опросы пациентов и врачей касательно воспринимаемой частоты назначения СКАД. В азиатском опросе 2020 г. среди 793 индийских врачей, работающих с пациентами с АГ, 92 % рекомендовали СКАД [20]. Согласно результатам опроса 7945 врачей из 11 азиатских стран, более половины участников считают, что СКАД воспринимается медицинским сообществом их региона как важный элемент клинической практики. Несмотря на то, что подавляющее большинство врачей (96 %) рекомендовали пациентам СКАД, менее половины больных, по их оценкам, действительно следовали этой рекомендации, и лишь 22 % врачей правильно указали диагностические пороги для домашнего АД [21]. Во Франции в 2016 г. 95 % и 93 % из 569 врачей общей практики региона Овернь сообщали об использовании СКАД для диагностики и для регулярного наблюдения пациентов с АГ соответственно [22].

Мы были сосредоточены не только на частоте назначения СКАД, но и на поиске возможных параметров (или факторов), которые были бы связаны с подобной рекомендацией. В исследовании Tang и соавторов, процитированном выше, вероятность получения рекомендации о необходимости СКАД была выше у пациентов с медицинской страховкой, более высоким уровнем образования, осведомленностью о наличии заболевания и назначением АГТ [18]. В исследовании Springer и коллег среди 2023 взрослых (у 1247 была диагностирована АГ) 61,6 % сообщили о том, что их врач рекомендовал периодический СКАД, 47,9 % осуществляли регулярный самоконтроль. Выполнение СКАД было связано лишь с наличием домашнего тонометра, тогда как другие исследованные факторы значимой связи не продемонстрировали [23]. В исследовании Thorpe и соавторов (2008), включающем 288 гипертензивных пациентов и обладателей домашнего тонометра, частота СКАД оказалась ниже у работающих и пенсионеров по сравнению с безработными, но выше у пациентов с сахарным диабетом, у тех, кто столкнулся с побочными эффектами АГТ. В окончательной модели значимыми предикторами частоты самоконтроля оставались статус занятости, наличие сахарного диабета и длительность АГ [24].

Однако необходимо оговориться, что формальная рекомендация СКАД не тождественна обучению пациентов правильному ее выполнению. В уже упомянутом опросе Wander и коллег в Индии только 31–66 % из более чем 700 врачей сопровождали рекомендации исчерпывающими инструкциями, и треть врачей ограничивались лишь формальной рекомендацией без пояснений [20]. В Польше, согласно опросу 100 пациентов, проведенному в 2023 г., 35 из них сообщали

о неясных или недостаточно понятных инструкциях СКАД [25]. В онлайн-опросе 625 врачей общей практики Великобритании только 31 % обучали пациентов технике измерения АД. Две трети респондентов рекомендовали минимум два измерения в день, 75 % – не менее четырех дней подряд. Некоторые врачи советовали чрезмерно частые измерения, и лишь немногие учитывали, что диагностические и целевые пороги для АД, измеренного дома, ниже, чем клиническое АД [26]. В австралийском опросе 350 взрослых с АГ лишь 40 % респондентов сообщили о проведенном на приеме у врача обучении технике СКАД, остальные же опирались на собственные представления о СКАД или подражали действиям врачей, увиденным на консультации [13]. Понимание врачами важности СКАД для диагностики и лечения, а также наличие кратких, локальных и корректно переведенных клинических рекомендаций с четкими инструкциями, например, мнемонический протокол «722» (7 дней, 2 раза в день, 2 измерения за сеанс), рекомендованный в Тайване, может способствовать широкому и корректному внедрению СКАД [27]. Ввиду объективных причин мы не могли оценить, было ли уделено достаточное время на приеме у врача корректному выполнению СКАД, однако при качественном анализе полноты рекомендаций было выявлено, что в подавляющем количестве случаев рекомендация была шаблонной и краткой.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на преимущества исследования, необходимо также отметить его ограничения. Во-первых, наша выборка – пациенты, которые были проконсультированы в крупном федеральном центре, в том числе у узких специалистов, что зачастую представляет собой не истинно первый визит человека к врачу, а скорее направление или самообращение пациентов с более сложными клиническими ситуациями, получивших ранее рекомендации по выполнению СКАД или уже выполняющих его самостоятельно. Во-вторых, учитывая технические ограничения при анализе данных МИС, невозможно с точностью сказать о том, получал ли пациент, включенный в базу в указанный временной промежуток, консультацию в этом же центре до 01.09.2018 у того же врача или у врача с такой же специализацией, поскольку в таком случае повторная рекомендация СКАД могла быть опущена для экономии времени. Также нельзя исключить и тот факт, что рекомендации по выполнению СКАД могли быть даны в устном виде и не были подкреплены письменно. Не учтен и ряд других факторов или параметров, как, например, данные лабораторных и инструментальных тестов, данные о поражении органов-мишеней или проведенных

оперативных вмешательствах, что ограничивает интерпретацию результатов регрессионного анализа и его внешнюю валидность. Это ограничение планируется обойти в дальнейшем при добавлении дополнительной информации в базу и ее расширенном анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что врачи-кардиологи федерального центра назначают СКАД подавляющему большинству пациентов с АГ. Анализ подтверждает клиническую обоснованность этих назначений, выявляя их четкую связь с объективными показателями тяжести заболевания и возрастом. Разработанная прогнозная модель на основе машинного обучения показала высокую эффективность в предсказании рекомендаций по СКАД, при этом текстовые описания диагнозов в ЭМК продемонстрировали наибольшую ценность. Полученные результаты обосновывают возможность создания систем поддержки врачебных решений на основе разработанной модели для оптимизации назначения СКАД, что, в свою очередь, будет способствовать более точной верификации диагноза, улучшению контроля АГ и повышению эффективности терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках реализации проекта государственного задания «Разработка персонализированного комплексного подхода к ведению пациентов с неконтролируемой эссенциальной артериальной гипертензией с применением прямых методов оценки приверженности к лечению и телемедицинских технологий», рег. номер ЕГИСУ НИОКТР 125031904080-9. / The study was carried out as part of the implementation of the state assignment project «Development of a personalized comprehensive approach to the management of patients with uncontrolled essential arterial hypertension using direct methods of treatment adherence assessment and telemedicine technologies», registration number 125031904080-9.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCE

1. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, et al. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure

in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35:421–441. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001197>

2. Платонова Е. В., Федорова Е. Ю., Горбунов В. М. Офисное артериальное давление: преодоление проблем диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(8):3263. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3263>

Platonova EV, Fedorova EYu, Gorbunov VM. Office blood pressure: overcoming the problems of diagnosis and control of arterial hypertension treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21:3263. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3263>

3. Booth JN, Hubbard D, Sakhuja S, et al. Proportion of US adults recommended out-of-clinic blood pressure monitoring according to the 2017 hypertension clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2019;74:399–406. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12775>

4. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nkeck JR, et al. Prevalence of white coat and masked hypertension in Africa: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:1165–1172. <https://doi.org/10.1111/jch.13321>

5. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res*. 2015;38:1–7. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.149>

6. Andraos J, Munjy L, Kelly MS. Home blood pressure monitoring to improve hypertension control: a narrative review of international guideline recommendations. *Blood Pressure*. 2021;30:220–229. <https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1911622>

7. Ntineri A, Kalogeropoulos PG, Kyriakoulis KG, et al. Prognostic value of average home blood pressure and variability: 19-year follow-up of the Didima study. *Journal of Hypertension*. 2018;36:69–76. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001497>

8. Kario K. State-of-the-Art review: Home blood pressure monitoring: current status and new developments. *Am J Hypertens*. 2021;hpab017. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab017>

9. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29:6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>

Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>

10. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

11. Ионов М. В., Конради А. О. Телемедицинское наблюдение пациентов с артериальной гипертензией: кому, как и как долго? *Артериальная гипертензия*. 2022;28(2):108–125. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-2-108-125>

- Ionov MV, Konradi AO. Telehealth in hypertensive patients: to whom, how and for how long? *Arterial Hypertension*. 2022;28(2):108–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-2-108-125>
12. Wang JG, Bunyi ML, Chia YC, et al. Insights on home blood pressure monitoring in Asia: Expert perspectives from 10 countries/regions. *Journal of Clinical Hypertension*. 2021;23:3–11. <https://doi.org/10.1111/jch.14074>
13. Clapham E, Picone DS, Carmichael S, et al. Home blood pressure measurements are not performed according to guidelines and standardized education is urgently needed. *Hypertension*. 2025;82:149–59. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.23678>
14. Behnke CN, Litvin CB. Exploration of patients' practices related to home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2024;38:81–83. <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00871-5>
15. Daniel H, Christian W, Robin H, et al. Statin treatment after acute coronary syndrome: Adherence and reasons for non-adherence in a randomized controlled intervention trial. *Scientific Reports*. 2019;9:12079. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48540-3>
16. Cepeda M, Pham P, Shimbo D. Status of ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure monitoring for the diagnosis and management of hypertension in the US: an up-to-date review. *Hypertens Res*. 2023;46:620–629. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-01137-2>
17. Ostchega Y, Berman L, Hughes JP, et al. Home blood pressure monitoring and hypertension status among US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2009–2010. *Am J Hypertens*. 2013;26:1086–1092. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt054>
18. Tang O, Foti K, Miller ER, et al. Factors associated with physician recommendation of home blood pressure monitoring and blood pressure in the us population. *Am J Hypertens*. 2020;33:852–859. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa093>
19. Bryant KB, Green MB, Shimbo D, et al. Home blood pressure monitoring for hypertension diagnosis by current recommendations: a long way to go. *Hypertension*. 2022;79:e15–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18463>
20. Wander GS, Salman E, Matsushita N, Verma N. Awareness and recommendation of home blood pressure measurement among physicians in India: Results from Asia HBPM survey 2020. *Indian Heart Journal*. 2023;75:169–176. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.04.004>
21. Wang T-D, Ohkubo T, Bunyi ML, et al. Current realities of home blood pressure monitoring from physicians' perspectives: results from Asia HBPM survey 2020. *Hypertens Res*. 2023;46:1638–49. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01259-1>
22. Xavier M, Jérôme T, Guillaume P-H, et al. Home blood-pressure measurement for the diagnosis and monitoring of arterial hypertension by French general practitioners: a cross-sectional survey in the Auvergne region. *BMC Fam Pract*. 2021;22:7. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01358-9>
23. Springer MV, Malani P, Solway E, et al. Prevalence and frequency of self-measured blood pressure monitoring in us adults aged 50–80 years. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2231772. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.31772>
24. Thorpe CT, Oddone EZ, Bosworth HB. Patient and social environment factors associated with self blood pressure monitoring by male veterans with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:692–699. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.00005.x>
25. Nessler K, Krztoń-Królewiecka A, Suska A, et al. The reliability of patient blood pressure self-assessments – a cross-sectional study. *BMC Prim Care*. 2023;24:2. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01962-x>
26. McManus RJ, Wood S, Bray EP, et al. Self-monitoring in hypertension: a web-based survey of primary care physicians. *J Hum Hypertens*. 2014;28:123–127. <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.54>
27. Lin H-J, Wang T-D, Yu-Chih Chen M, et al. 2020 consensus statement of the Taiwan hypertension society and the Taiwan society of cardiology on home blood pressure monitoring for the management of arterial hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36:537–561. [https://doi.org/10.6515/ACS.202011_36\(6\).20201106](https://doi.org/10.6515/ACS.202011_36(6).20201106)

Информация об авторах:

Ионов Михаил Васильевич – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела «Артериальная гипертензия», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, dr.mikhail.ionov@gmail.com, ORCID 0000-0002-3664-5383;

Емельянов Игорь Витальевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела «Артериальная гипертензия», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, iemelyanov@inbox.ru, ORCID 0000-0002-3176-0606;

Вашенков Владислав Владимирович – канд. мед. наук, доцент, начальник отдела медицинских информационных систем Управления информационных технологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, vashchenkov_vv@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0003-4551-3283;

Воронин Яков Павлович – инженер отдела медицинских информационных систем Управления информационных технологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Voronin_yar@almazovcentre.ru;

Гайбалиев Эмиль Эльнур оглы – студент 2-го курса магистратуры программы «Большие данные и машинное обучение» факультета технологий ИИ, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия, emil_gaibaliyev@mail.ru, ORCID 0009-0009-2214-6549;

Ковальчук Сергей Валерьевич – канд. техн. наук, доцент факультета технологий ИИ, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия, sergey.v.kovalchuk@gmail.com, ORCID 0000-0001-8828-4615;

Конради Александра Олеговна – д-р мед. наук, академик Российской академии наук, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, konradi@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0001-8169-7812.

Вклад авторов:

Ионов М. В. – анализ и интерпретация полученных данных; Емельянов И. В. – анализ и интерпретация полученных данных; Вашенков В. В. – окончательное утверждение для публикации рукописи; Воронин Я. П. – анализ и интерпретация полученных данных; Гайбалиев Э. Э. – анализ и интерпретация полученных данных; Ковальчук С. В. – окончательное утверждение для публикации рукописи; Конради А. О. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Authors information:

Mikhail V. Ionov, MD, PhD, Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, dr.mikhail.ionov@gmail.com, ORCID 0000-0002-3664-5383;

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Arterial Hypertension, Department for Arterial Hypertension, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, iemelyanov@inbox.ru, ORCID 0000-0002-3176-0606;

Vladislav V. Vashchenkov, MD, PhD, Associated Professor, Head of the Medical Information Systems Department, Infor-

mation Technology Department, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, vashchenkov_vv@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0003-4551-3283;

Yakov P. Voronin, Engineer in the Medical Information Systems Department, Information Technology Department, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, Voronin_yap@almazovcentre.ru;

Emil E. Gaibaliev, 2nd year MSc student in the “Big Data and Machine Learning” program at the Faculty of AI Technologies, ITMO University, St. Petersburg, Russia, emil_gaibaliev@mail.ru, ORCID 0009-0009-2214-6549;

Sergey V. Kovalchuk, PhD in Technical Sciences, Associate Professor at the Faculty of AI Technologies, ITMO University, St. Petersburg, Russia, sergey.v.kovalchuk@gmail.com, ORCID 0000-0001-8828-4615;

Aleksandra O. Konradi, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, konradi@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0001-8169-7812.

Contribution of the authors:

Ionov M. V. – data analysis and interpretation; Emelyanov I. V. – data analysis and interpretation; Vashchenkov V. V. – final approval of the manuscript for publication; Voronin Y. P. – data analysis and interpretation; Gaibaliev E. E. – data analysis and interpretation; Kovalchuk S. V. – final approval of the manuscript for publication; Konradi A. O. – study concept and design, final approval of the manuscript for publication.

Поступила в редакцию / Received: 20.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 29.07.2026

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 616.61-001.28-07-074:543.42/.51

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-371-387>

Дозозависимые изменения метаболома при радиационной нефропатии: современное состояние и перспективы поиска биомаркеров

Ю. В. Ширяева^{1,2}, Н. В. Михайлова¹, Д. В. Рыжкова¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ширяева Юлия Венеровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: shiryayeva_yu_v@almazovcentre.ru

РЕЗЮМЕ

Ионизирующее излучение оказывает выраженное нефротоксическое воздействие, инициируя каскад патофизиологических процессов, ведущих к развитию радиационной нефропатии (РН) и почечной недостаточности. Данный обзор посвящен анализу современного состояния исследований в области идентификации метаболомных биомаркеров, позволяющих проводить раннюю диагностику и прогнозирование радиационного повреждения почек при внешнем облучении. В работе систематизированы данные литературы, полученные с применением масс-спектрометрии (МС) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР), в отношении изменений профилей низкомолекулярных метаболитов в моче. Основное внимание уделено глубоким нарушениям пуринового обмена (преимущественно за счет накопления ксантина и гипоксантина), критическим сдвигам в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), отражающим митохондриальную дисфункцию, а также дисбалансу липидного профиля, включая накопление ацилкарнитинов. Эти метаболические перестройки выступают ключевыми индикаторами окислительного стресса и дисфункции проксимальных канальцев, причем степень их выраженности напрямую коррелирует с клинико-дозиметрическими параметрами. В обзоре детально рассмотрены критические дозовые пороги: умеренные функциональные сдвиги манифестируют при поглощенной дозе на почки более 4 Гр, тогда как необратимая структурная деградация и манифестная РН развиваются при превышении порога в 10 Гр. Авторы подчеркивают, что внедрение метаболомного профилирования в клиническую практику способно радикально повысить эффективность мониторинга состояния пациентов, перенесших радиационное воздействие. В отличие от классических белковых маркеров повреждения (NGAL, KIM-1), чувствительных лишь на поздних стадиях, динамические паттерны ацилкарнитинов, интермедиатов ЦТК и метаболитов пуринов позволяют проводить раннюю биодозиметрию. Это дает возможность не просто фиксировать факт лучевого поражения, но и оценивать полученную дозу радиации в первые же часы после экспозиции для своевременной нефропротекторной терапии.

Ключевые слова: биомаркеры радиационного воздействия, ионизирующее излучение, лучевая терапия, метаболом мочи, метаболомика, радиационная нефропатия

Для цитирования: Ширяева Ю. В., Михайлова Н. В., Рыжкова Д. В. Дозозависимые изменения метаболома при радиационной нефропатии: современное состояние и перспективы поиска биомаркеров. *Трансляционная медицина*. 2026;13(4):371–387. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-371-387>; <https://elibrary.ru/fjvfjj>

Dose-dependent alterations in the metabolome during radiation nephropathy: current insights and biomarker discovery prospects

Yulia V. Shiryayeva^{1,2}, Ninel V. Mikhailova¹, Darya V. Ryzhkova¹

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

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yulia V. Shiryayeva,
V. A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: shiryayeva_yu_v@almazovcentre.ru

ABSTRACT

Ionizing radiation has a pronounced nephrotoxic effect, initiating a cascade of pathophysiological processes leading to the development of radiation nephropathy (RN) and renal failure. This review is devoted to an analysis of the current state of research in the field of identifying metabolomic biomarkers that allow for early diagnosis and prediction of radiation-induced kidney damage under external irradiation. The paper systematizes literature data obtained using mass spectrometry (MS) and nuclear magnetic resonance (NMR) regarding changes in the profiles of lowmolecularweight metabolites in urine. The main focus is on profound disturbances in purine metabolism (primarily due to the accumulation of xanthine and hypoxanthine), critical shifts in the tricarboxylic acid cycle (TCA), reflecting mitochondrial dysfunction, as well as an imbalance in the lipid profile, including the accumulation of acylcarnitines. These metabolic alterations are key indicators of oxidative stress and proximal tubule dysfunction, and the degree of their severity directly correlates with clinical and dosimetric parameters. The review provides a detailed examination of critical dose thresholds: moderate functional changes manifest when the absorbed dose to the kidneys exceeds 4 Gy, while irreversible structural degradation and manifest RN develop when the threshold of 10 Gy is exceeded. The authors emphasize that the introduction of metabolomic profiling into clinical practice can radically improve the effectiveness of monitoring the condition of patients who have undergone radiation exposure. Unlike classical protein damage markers (NGAL, KIM1), which are sensitive only at late stages, dynamic patterns of acylcarnitines, TCA cycle intermediates, and purine metabolites make it possible to carry out early biodosimetry. This makes it possible not only to detect the fact of radiation damage but also to assess the received radiation dose in the very first hours after exposure, enabling timely nephroprotective therapy.

Keywords: biomarkers of radiation exposure, ionizing radiation, metabolomics, radiation nephropathy, radiation therapy, urine metabolome

For citation: Shiryayeva YuV, Mikhailova NV, Ryzhkova DV. Dose-dependent alterations in the metabolome during radiation nephropathy: current insights and biomarker discovery prospects. *Translational Medicine*. 2026;13(4):371–387. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-371-387>; <https://elibrary.ru/fjvfjj>

Список сокращений: 8-оксо-dG – 8-оксо-2'-дезоксигуанозин, АФК – активные формы кислорода, ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография, ГХ – газовая хроматография, КС – клеточное старение, КЭ – капиллярный электрофорез, МС – масс-спектрометрия, ОПП – острое повреждение почек, ОРС – острый радиационный синдром, РН – радиационная нефропатия, РФП – радиофармпрепарат, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЦТК – цикл трикарбоновых кислот, ХБП – хроническая болезнь почек, ЯМР – ядерно-магнитный резонанс, α -RLT – альфа-радиолигандная терапия, ACR – соотношение альбумин/креатинин, dC – 2'-дезоксцитидин, dT – тимидин, dU – 2'-дезоксидеуридин, dX – 2'-дезоксиксантозин, NHP – нечеловеческие приматы, NMN – N1-метилникотинамид, PBI – парциальное облучение тела, SASP – ассоциированный со старением секреторный фенотип, TBI – общее облучение тела, TML – триметил-L-лизин, UPLC-TOFMS – ультраэффективная жидкостная хроматография с времяпролетной масс-спектрометрией, UUN – азот мочевины в моче.

ВВЕДЕНИЕ

Радиационное повреждение почек – серьезное и малопредсказуемое осложнение лучевой терапии опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства. Почка играет значительную роль в постлучевой реакции, поскольку участвует в поддержании гомеостаза, кроветворении и обмене веществ.

Радиационная нефропатия (РН) и хроническая болезнь почек (ХБП) имеют общий патогенетический вектор – прогрессирующую деструкцию паренхимы, которая может привести к терминальной почечной недостаточности [1]. Признаки радиационно-индуцированной нефротоксичности проявляются поздно – это затрудняет раннюю диагностику и своевременное начало нефропротекторной терапии [2, 3].

Патогенез РН включает: прямое повреждение клеток канальцевого эпителия и эндотелия сосудов; окислительный стресс; активацию воспалительных каскадов; прогрессирующий фиброз почечной ткани [3, 4].

Традиционные маркеры функции почек – креатинин сыворотки крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – малочувствительны на ранних стадиях повреждения, когда терапия наиболее эффективна [5, 6].

Проблема актуальна для пациентов после лучевой терапии, работников атомной промышленности, персонала медучреждений, контактирующего с источниками излучения. Хроническое низкодозовое облучение может вызывать постепенное накопление метаболических нарушений в почках, которые проявляются клинически спустя годы или десятилетия [7].

Метаболомика (анализ низкомолекулярных метаболитов <1 кДа) открывает новые возможности ранней диагностики радиационного повреждения почек. Благодаря высокопроизводительным технологиям можно выявлять специфические метаболические отпечатки повреждения задолго до появления симптомов [8].

Исследователи по всему миру активно внедряют метаболомные технологии в изучение радиационных поражений [9]. В рассмотренных работах продемонстрирована возможность выявления специфических метаболических паттернов в моче после воздействия различных доз ионизирующего излучения, так как моча является идеальной матрицей для массового скрининга благодаря неинвазивному способу сбора [10], а также возможности получения результатов в первые 48 ч. [11].

1. МЕТАБОЛОМНЫЕ ПЛАТФОРМЫ И МЕТОДОЛОГИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ

Современная метаболомика использует две основные технологические платформы для анализа метаболического профиля: спектрометрию ядерно-магнитного-резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрию (МС).

ЯМР-спектрометрия основана на регистрации профилей резонансного поглощения молекул в магнитном поле [12]. Несмотря на более низкую чувствительность по сравнению с МС, преимущества ЯМР-спектрометрии в том, что она является неразрушающей, количественной, хорошо воспроизводимой, быстрой и требует минимальной подготовки образца [13]. Этот метод особенно подходит для анализа собранных биожидкостей, таких как моча.

МС позволяет получать профили отношения массы к заряду (m/z) ионизированных молекул [14]. Для повышения чувствительности и производительности применяют гибридные подходы – сочетание МС с хроматографическими платформами.

Газовая хроматография (ГХ-МС): высокая чувствительность и воспроизводимость; оптимальна для анализа летучих и термостабильных метаболитов (органические кислоты, аминокислоты, сахара, жирные кислоты) [15].

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ-МС): эффективна для полярных и термолabile соединений (нуклеотиды, коферменты, продукты перекисного окисления липидов); золотой стандарт благодаря чувствительности к низкофоновым биомаркерам (фемтомолярные концентрации) [16].

Ультраэффективная жидкостная хроматография с времяпролетной масс-спектрометрией (UPLC-TOFMS): наиболее эффективный метод обнаружения [17, 18].

Таблица 1. Временные интервалы изменения метаболомного профиля [4]**Table 1.** Time intervals of changes in the metabolomic profile [4]

Фаза	Интервал	Клинические симптомы
Латентный период	< 6 мес.	Клинические симптомы отсутствуют, но на молекулярном уровне уже запущены процессы повреждения ДНК и клеточного старения.
Острая фаза	6–18 мес.	Появляются признаки клубочковой патологии (протеинурия, азотемия). Именно здесь метаболомика может зафиксировать пик маркеров повреждения канальцев.
Хроническая фаза	> 18 мес.	Фиброз, атрофия почки и почечная недостаточность.

Капиллярный электрофорез (КЭ) в сочетании с масс-спектрометрией (КЭ-МС) идеально подходит для анализа сильно полярных метаболитов (аминокислот, органических кислот, нуклеотидов), которые плохо удерживаются на стандартных колонках [19]. Метод требует всего несколько нанолитров образца, что критично при ограниченном объеме биоматериала. КЭ менее чувствителен к «грязным» матрицам, чем жидкостная хроматография, что снижает риск засорения системы.

Узкие пики и высокая разрешающая способность позволяют разделять даже близкие по структуре изомеры и малые молекулы. В КЭ используются обычные кварцевые капилляры и минимальное количество буферных растворов (без дорогостоящих органических растворителей) [20]. КЭ-МС позволяет детектировать аналиты, недоступные для стандартных методов хроматографии, тем самым обеспечивая максимально широкое покрытие метаболомного профиля.

2. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И БИОМАРКЕРЫ

Экспериментальные и клинические исследования выявили ряд метаболитов с высокой диагностической ценностью в качестве биомаркеров РН. Эти метаболиты отражают различные патологические процессы, включая энергетический дефицит, окислительный стресс и нарушения транспортных функций канальцевого эпителия.

Важно разграничить временные интервалы, так как метаболомный профиль мочи будет меняться [4] (табл. 1).

2.1. Биомаркеры ключевых метаболитических нарушений

Традиционно функцию почек оценивали по уровням креатинина и азота мочевины [21]. Однако эти показатели недостаточно чувствительны для ранней

диагностики острых нарушений [22]. Креатинин растет с задержкой до 48–72 ч. и может оставаться в норме даже при потере до 50 % функции почек [5]. Нормализация данных мочи по креатинину может быть ошибочной, так как его уровень снижается после облучения [23]. В качестве альтернативы предлагается использовать параметр осмоляльности мочи. Авторы работ [11, 24] считают, что лучшей альтернативой признана нормализация по «общей сумме пиков». Цистатин С более чувствителен к легким нарушениям СКФ [25]. Исследования на мышинной модели [26] показали повышение цистатина С в группе с высокой дозой облучения, однако его широкое применение ограничено отсутствием масштабной валидации формул [27].

2.1.1. Нарушения метаболизма аминокислот

Радиационное повреждение почечных канальцев проявляется в изменении экскреции аминокислот. Повышение потери аланина и лизина с мочой указывает на нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах. Изменения уровней глицина, серина и треонина свидетельствуют о замедлении цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и нарушении энергообеспечения клеток [28]. Повышение уровня таурина указывает на повреждение клеточных мембран и гибель лимфоцитов [29]. Наблюдается дисрегуляция уровней цитруллина (маркер повреждения кишечника [30], влияющий на азотистый баланс), аргинина и пролина [16, 28].

2.1.2. Окислительный стресс и маркеры повреждения ДНК

Ионизирующее излучение повреждает ДНК, вызывая двунитевые разрывы напрямую или через активные формы кислорода (АФК) [31]. Свободные радикалы азота и кислорода, образующиеся при облучении, воздействуют на ДНК, превращая цитидин

в уридин и гуанозин в ксантозин [17]. Клетки, которые не погибли сразу, переходят в состояние клеточного старения (КС), оставаясь метаболически активными и секретируя провоспалительные факторы (SASP) [4]. Усиленная деградация нуклеиновых кислот в поврежденных клетках приводит к повышению уровня пуриновых и пиримидиновых оснований, а также их метаболитов в моче [15]. Радиация стимулирует активность ферментов в печени, например, тимидилатсинтазы, что увеличивает синтез тимидина. Тимидин (dT) – биомаркер радиационного воздействия, с дозозависимой корреляцией [14]. Метаболиты, связанные с секрецией SASP, такие как цитокины и липидные медиаторы, также могут быть потенциальными биомаркерами РН [4].

2.1.3. Нарушения липидного метаболизма и митохондриальной функции

Ионизирующее излучение вызывает генерацию АФК в почечной ткани и перекисное окисление липидов клеточных мембран [16, 32]. При радиационном

повреждении почек меняется профиль свободных жирных кислот, лизофосфолипидов и сфинголипидов; характерно снижение фосфатидилхолина и рост церамида – эти реакции наблюдаются у мышей, приматов и людей [33, 34].

Радиация нарушает транспорт жирных кислот в матрикс митохондрий: на 7-й день после облучения (10 Гр) растет экскреция L-карнитина и L-ацетилкарнитина [3, 16], что указывает на сбой энергетического обмена и риск дисфункции почечных канальцев. Кроме того, снижается уровень интермедиатов ЦТК (цитрата, альфа-кетоглутарата, сукцината) в моче из-за угнетения митохондриальных ферментов [35]. Эти вещества вместе с таурином вошли в панель из 4 биомаркеров для экспресс-диагностики массовых радиационных инцидентов [29]. Замедление ЦТК при облучении – защитная, но патологическая реакция организма, снижающая образование свободных радикалов митохондриями [36].

В таблице 2 представлена классификация биомаркеров радиационного поражения по механизмам воздействия.

Таблица 2. Классификация биомаркеров радиационного поражения по механизмам воздействия (по данным работ [3, 4, 11, 14–16, 21–36])

Table 2. Classification of biomarkers of radiation damage by mechanisms of action (based on the data from [3, 4, 11, 14–16, 21–36])

Категория процесса	Биомаркеры	Патофизиологическое значение
Уровень аминокислот	Аланин, лизин	Нарушение реабсорбции в проксимальных почечных канальцах
	Глицин, серин, треонин	Замедление ЦТК, нарушение энергообеспечения клеток
	Таурин, N-ацетилтаурин	Повреждение клеточных мембран, гибель лимфоцитов
	Цитруллин, аргинин, пролин	Дисрегуляция азотистого баланса и метаболических процессов
Маркеры окислительного повреждения ДНК	8-оксо-dG, dU, dX, dC, dT	Окислительное повреждение ДНК
Секреция SASP	Цитокины, липидные медиаторы	КС и секреция SASP
Профиль липидов	Свободные жирные кислоты, лизофосфолипиды, сфинголипиды, фосфатидилхолин, церамид	Перекисное окисление липидов клеточных мембран
Экскреция карнитинов	L-карнитин, L-ацетилкарнитин	Сбой в системе транспорта жирных кислот в матрикс митохондрий; нарушение энергетического обмена
Интермедиаты ЦТК	Цитрат, альфакетоглутарат, сукцинат	Угнетение ферментов ЦТК в митохондриях, нарушение метаболизма в почечных канальцах
Пуриновый обмен	Мочевая кислота	Продукт финального распада пуринов, указывает на интенсивный катаболизм клеток

3. МЕТАБОЛОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА МОДЕЛЯХ ГРЫЗУНОВ

Воздействие ионизирующего излучения на функциональное состояние органов и тканей, в том числе почек, хорошо изучено на экспериментальных моделях грызунов [30]. Мышиные и крысиные модели – основа радиационной метаболомики: они позволяют стандартизировать условия (возраст, пол, генетика, диета) и выявлять специфичные метаболиты [37].

Крысы и мыши демонстрируют схожий метаболомный ответ на сублетальное облучение (доза 3 Гр) [38–39]. Исследование [36] выделяет три фазы лучевой болезни (на модели мышей, доза 5 Гр), каждой из которых соответствует свой профиль мочи (табл. 3). Анализ аминокислот в моче у крыс (дозы 2–8 Гр) эффективно разделяет группы облученных и необлученных особей, особенно через 72 ч. после облучения [28].

Ключевые выявленные метаболиты [17, 39, 40]: dT – пик экскреции через 6–24 ч. (возвращение к норме к 48 ч.), строго дозозависимый; креатин – повышение через 6 ч. (при дозе 0,5 Гр), высокий уровень сохраняется до 72 ч. (особенно при дозах > 7,5 Гр); моче-вая кислота, цитозин, карнитин, изоцитрат – также повышены в моче; дезаминированные производные пуринов и пиримидинов (dT, dU, dX, ксантин, ксантиозин) – пик концентрации через 8–12 ч., возврат к норме к 36 ч.; N-ацетилтаурин – значимо повышается в первые 24 ч. после облучения; N1-ацетилспермидин и N-гексаноилглицин – повышенный уровень сохраняется 48–72 ч. [39].

Рост уровней dT и цитозина связан с разрушением нуклеиновых кислот, а изменения изоцитрата указывают на модуляцию митохондриальной изоцитратдегидрогеназы – механизма защиты от радиационно-индуцированного апоптоза [40].

В таблице 4 представлены биомаркеры радиационного воздействия в моче грызунов.

Исследование на мышах [41] (дозы 8,53–8,72 Гр) показало, что радиационное поражение органов протекает с разной скоростью, а метаболомный профиль мочи меняется поэтапно. Ранние маркеры отражают эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, зафиксированный в сердце, поздние маркеры связаны с рубцеванием клубочков и фиброзом почек. Через 20–30 недель после облучения у мышей фиксировали значительное увеличение экскреции альбумина с мочой (признак радиационной нефропатии, РН) и уменьшение веса почек на 10,5 % к 30-й неделе [42].

Для комплексной оценки РН целесообразно сочетание метаболомного профилирования с анализом классических протеомных маркеров, таких как альбумин, что позволяет сопоставить функциональные метаболитические сдвиги со структурными нарушениями клубочковой фильтрации. Альбуминурия – золотой стандарт и ключевой клинический признак РН. В экспериментальной мышинной модели (облучение в дозе 10 Гр) динамика была следующей [42]. До 10 недель – без значимых изменений альбумина; на 20-й неделе – резкий рост уровня альбумина в моче; на 30-й неделе – сохранение высокого уровня альбуминурии, коррелирующее с атрофией почек.

В клинике альбуминурия указывает на переход поражения в стадию хронической болезни почек (ХБП) и риск терминальной почечной недостаточности после лучевой терапии опухолей брюшной полости и таза [43]. В статье [4] появление альбумина в моче также рассматривается как важный клинический симптом хронической радиационной нефропатии, проявляющийся более чем через 18 мес. после

Таблица 3. Три фазы лучевой болезни (на модели мышей, доза 5 Гр) [36]

Table 3. Three phases of radiation sickness (in a mouse model, dose of 5 Gy) [36]

Фаза	Длительность	Изменение уровня метаболитов
Продромальная фаза	6 ч. – 5 дней	Резкий рост концентрации почти всех изученных метаболитов. Это «острый метаболитический взрыв», связанный с первичным радиационным стрессом.
Латентный период	10–15 дней	Возврат большинства показателей к пре-дозовым значениям (нормализация). Это критический момент, когда клинических симптомов нет, но в организме идут процессы скрытого повреждения или репарации.
Фаза клинических проявлений	20–25 дней	Повторный рост уровней метаболитов, что сигнализирует о развитии системной полиорганной недостаточности.

Таблица 4. Биомаркеры радиационного воздействия в моче грызунов (по данным исследований [16, 39, 40])**Table 4.** Biomarkers of radiation exposure in the urine of rodents (according to research [16, 39, 40])

Биомаркер	Доза (Гр)	Время (пик/длительность)	Динамика	Ссылка
Тимидин (dT)	0,5–8,0	Пик: 6–24 ч. Норма к 36–48 ч.	↑ повышение	[16, 39, 40]
2'-дезоксисуридин (dU)	1,0–3,0	Пик: 8–12 ч. Норма к 24–36 ч.	↑ повышение	[16, 39]
Креатин	от 0,5 до 7,5+	Рост с 6 ч. Сохраняется до 72 ч.	↑ повышение	[40]
2'-дезоксцитидин (dC)	1,0–3,0	Первые 24 ч.	↓ снижение	[16]
N-ацетилтаурин	>3,0	Первые 24 ч.	↑ повышение	[39]
L-карнитин	0,5–7,5+	До 72 ч.	↑ повышение	[40]
Изоцитрат	0,5–7,5+	До 72 ч.	↑ повышение	[40]
N1-ацетилспермидин	3,0	Длительно (48–72 ч.)	↑ повышение	[39]
N-гексаноилглицин	3,0	Длительно (48–72 ч.)	↑ повышение	[39]
Цитозин	0,5–7,5+	До 72 ч.	↑ повышение	[40]
Мочевая кислота	0,5–7,5+	До 72 ч.	↑ повышение	[40]
Ксантин/Ксантозин	1,0–3,0	Пик: 8–12 ч. Норма к 36 ч.	↑ повышение	[16, 39]

облучения, однако специфические биомаркеры для диагностики и оценки тяжести РН у человека пока не разработаны [4].

Соотношение альбумин/креатинин (ACR) – основной биомаркер повреждения почек [44]: у контрольных животных: $44,9 \pm 3,64$ мкг/мг; после облучения 1×14 Гр: $100,4 \pm 12,2$ мкг/мг; после фракционированного облучения 5×6 Гр: $80,4 \pm 3,02$ мкг/мг.

Повышение ACR указывает на увеличение проницаемости гломерулярной фильтрации. Рост ACR отмечен у мышей с 10-й по 40-ю неделю после однократного облучения (4, 10, 14 Гр) [45].

В работе [46] предложен метод поиска биомаркеров с использованием нематоды *Caenorhabditis elegans*. Нематоды проявляли хемотаксис к моче крыс, подвергшихся облучению (12 Гр). Метаболомный анализ (UPLC-TOFMS) выявил профиль из 21 метаболита, включая изменения уровней лимонной и изолимонной кислот, ксантуреновой кислоты, 3-гексенала.

3.1. Общее облучение тела (ТБИ) и парциальное (частичное) облучение (РБИ)

Исследование [47] на мышах показало, что тип облучения (ТБИ/РБИ) влияет на метаболомный профиль мочи. Общими маркерами радиационного воздействия (независимо от области облучения) являются таурин и метаболиты ЦТК. Локальные области облучения (грудная клетка, живот, конечности) вызывают уникальные сдвиги. Наибольшее число изменений зафиксировано при облучении задних конечностей: снижение уровней цитрата, сукцината и альфа-кетоглутарата (признак митохондриальной дисфункции); рост уровня таурина и креатина (признак повреждения клеток и лимфоцитов).

В работе [48] исследовались три группы мышей, на которых демонстрировалось: общее облучение с высокой мощностью дозы (WBI HDR), с низкой мощностью (WBI LDR) и частичное облучение тела (РБИ) дозой 6,791 Гр. Наиболее выраженные изменения

(в основном снижение уровней метаболитов), отражающие острый окислительный стресс, зафиксированы на 2-й день после облучения. К 30-му дню нарушения сохранялись только в группе WBI HDR, остальные группы начали восстанавливаться. Выявлена корреляция между воспалением почек и ростом уровней маннозы, альфа-D-глюкозы, глюкозамин-6-фосфата, бутирилкарнитина. Также отмечено повышение альфа-токоферола, цис-аконитата, что ассоциировано с повреждением почек и системным воспалением.

В исследовании [49] разработаны и валидированы модели leg-out PBI на крысах для изучения острых и отсроченных радиационных повреждений органов (легкие, почки) при PBI с защитой костного мозга одной конечности. Модели воспроизводят последовательность повреждений, наблюдаемых у человека, и подходят для оценки эффективности радиопротекторов.

4. НЕЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ПРИМАТЫ (NHP)

Исследование [50] подтвердило универсальность метаболомного ответа на облучение у грызунов и приматов. Универсальными биомаркерами радиационного воздействия были определены таурин, N-ацетилтаурин и изетионовая кислота (продукт метаболизма таурина микрофлорой кишечника). В то же время у приматов выявлены уникальные маркеры – сульфаты тирозола и тирамина, указывающие на повреждение белков и метаболизма тирозина. N-ацетилсеротонин сульфат связан с метаболизмом мелатонина и может отражать попытку организма защититься от окислительного стресса. Адипиновая кислота показала колоссальный рост (в 54,6 раза) при дозе 8,5 Гр. Оптимальное время визуализации маркеров в моче приматов – 24–36 ч. после облучения [50].

Модель NHP – ключевая для валидации биомаркеров [22], так как физиология приматов наиболее близка к человеческой. У самцов макак выявлена группа маркеров, включая L-карнитин, ксантин, L-ацетилкарнитин и ксантозин, уровни которых в моче четко коррелируют с дозами облучения (2, 4, 6, 7 и 10 Гр) в течение 7 дней после воздействия. Зафиксировано резкое повышение длинноцепочечных ацилкарнитинов в различных тканях, что позволяет считать их «универсальным индикатором» радиационного повреждения органов.

Исследование [51] NHP дает возможность разграничить фазы повреждения почек после облучения в дозах 10–11 Гр. Оно показывает, что радиационное поражение почек протекает в две стадии, которые можно отслеживать по уровню метаболитов в моче.

Острое повреждение почек (ОПП) (первые 50 дней): рост азота мочевины (UUN) и креатинина,

часто совпадает с острым радиационным синдромом (ОРС).

ХБП (после 100-го дня, до 180 дней): стабильная и нарастающая азотемия. Радиационная нефропатия развивается при дозе на обе почки >4–5 Гр [52]. Пики смертности коррелируют с фазами почечной недостаточности: первый – до 50-го дня (ОПП), второй – после 100-го дня (терминальная ХБП).

Статья [3] представляет долгосрочные биомаркеры в моче приматов (через 7 дней после облучения): L-карнитин (рост в 66 раз); L-ацетилкарнитин (рост в 137 раз). Рост уровней кинуреновой и ксантуреновой кислот является прямым индикатором развивающейся почечной недостаточности. Стойкое повышение уровней гипоксантина, ксантина и ксантозина через неделю после облучения подтверждает продолжающийся окислительный стресс и повреждение ДНК.

Исследования [37, 53] валидируют использование таргетных панелей метаболитов для биодозиметрии в разные временные точки после облучения (до 60 дней). Панель из 6 соединений позволяет с высокой точностью классифицировать факт облучения. Наиболее специфичные маркеры – карнитин и ацетилкарнитин. В первые 24 ч. наблюдались максимальные отклонения: карнитин (рост в 208 раз), ацетилкарнитин (в 200 раз), креатин (в 18,5 раза). К 60-му дню большинство показателей возвращалось к норме.

Метаболомный ответ почек отличается от других органов [54]. Почки – радиорезистентны в краткосрочной перспективе (30 дней). Несмотря на это, облучение в дозах 4,0 и 5,8 Гр вызывает в них значимые метаболические сдвиги. Простагландин E2 является единственным метаболитом, значимо измененным во всех группах облучения (TBI и PBI). Треонат существенно нарушен во всех группах, кроме 4 Гр PBI. Креатин специфически изменен при дозе 4 Гр. dU – маркер, характерный именно для PBI.

В обзоре [30] также подчеркивается, что метаболомный ответ распределен неравномерно по тканям. Почки и печень демонстрируют самые мощные метаболические сдвиги. Ключевые метаболиты, коррелирующие с дозой и временем воздействия – ксантин, гипоксантин, ацилкарнитины, – отражают повреждение почечной ткани.

Исследование [55] показало, что среди шести изученных типов тканей (печень, почки, сердце, легкие, селезенка, тощая кишка) именно в почках наблюдается максимальное количество измененных метаболитов (115 признаков) через 60 дней после воздействия летальной дозы радиации (7,2 Гр). Выделена панель из 6 метаболитов, позволяющих отличить здоровых приматов от выживших после облучения с точностью >90 %. К таким метаболитам относятся:

ксантин, сфинганин, N-лактоилфенилаланин, фосфатидилэтанолламины, сфингомиелин, длинноцепочечные ацилкарнитины (стеароилкарнитин C18:0, линолеилкарнитин C18:2).

5. ТРАНСЛЯЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕТАБОЛОМНЫХ БИОМАРКЕРОВ

Исследование [24] подтвердило преемственность радиационных маркеров от животных к человеку. У пациентов после тотального облучения тела (TBI, доза 1,25 Гр) обнаружены 7 основных маркеров (наиболее четкие изменения – через 6 ч. после облучения). Триметил-L-лизин (TML) – маркер нарушения окисления β -жирных кислот; ацетилкарнитин, деканоилкарнитин, октаноилкарнитин – конъюгаты для транспорта жирных кислот в митохондрии; гипоксантин, ксантин, мочевая кислота – продукты распада, связанные с окислительным стрессом.

Другие значимые биомаркеры радиационного воздействия на почки у человека [22, 23]: бета-dT – продукт распада ДНК, маркер радиационного повреждения нуклеиновых кислот; N-гексаноилглицин – отражает нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот (характерно для поражения почечных канальцев); цитруллин – маркер тяжести острого радиационного синдрома (ОРС) и повреждения эпителия тонкого кишечника (понижен до 4 мес. после тазовой лучевой терапии); таурин – потенциальный маркер повреждения тканей (почки, легкие), участвует в антиоксидантной защите; цитрат – повышение в тканях через 36 ч. после RBI (связано с нарушением работы аконитазы из-за окислительного стресса). У пациентов после радиотерапии наблюдался рост концентрации мочевой кислоты в моче в первые дни, повышение уровня ксантина и снижение гипоксантина в моче в первые 4–24 ч. после облучения (3,75 Гр).

В статье [30] выделяются соединения, которые наиболее стабильно изменяются в ответ на радиацию у различных видов (мыши, приматы, человек). К ним относятся маркеры азотистого и мышечного обмена – креатин и креатинин. Таурин отражает общее повреждение тканей и окислительный стресс. Маркеры повреждения ДНК: бета-dT, dU – прямые индикаторы разрушения нуклеиновых кислот. Продукты обмена пуринов: гипоксантин и ксантин; мочевая кислота – конечный продукт обмена пуринов, маркер острого радиационного ответа. Маркеры энергетического обмена и ЦТК: цитрат (лимонная кислота) и сукцинат. Снижение их уровня свидетельствует об угнетении митохондриальной функции. Треонин, аргинин, бетаин – аминокислоты, вовлеченные в системный метаболический ответ. Особое внимание в статье [30] уделено ацилкарнитинам, которые критически важны для транспорта жирных кислот в митохондрии. L-карнитин, ацетилкарнитин, пропионилкарнитин – демонстрируют значительный рост в уже через 24 ч. после облучения. Наиболее выраженные изменения длинноцепочечных ацилкарнитинов зафиксированы именно в тканях почек и печени, что делает их специфичными для оценки радиационной нефропатии.

Исследование галактического космического излучения (GCR) [56] показало, что почки – один из самых чувствительных к радиации органов в условиях космоса. Хроническая дисфункция почек возможна при дозах <0,5 Гр (эквивалент полета на Марс). При этом возникает значительное повышение экскреции оксалатов, фосфатов и мочевой кислоты во время полета. Тяжелые ионы вызывают уникальное повреждение митохондрий, приводящее к ускоренному нефролитиазу (камнеобразованию).

Тем не менее, авторы [4] указывают, что специфические биомаркеры для диагностики и оценки степени

Таблица 5. Биомаркеры радиационного воздействия у человека: изменения уровней после облучения и их клинико-диагностическое значение [4, 22–24, 30, 42]

Table 5. Biomarkers of radiation exposure in humans: changes in levels after irradiation and their clinical and diagnostic significance [4, 22–24, 30, 42]

Биомаркер	Изменение	Патологический процесс / Клиническое значение	Окно обнаружения	Ссылка
Бета-тимидин, 2'-дезоксисуридин	↑ повышение резкое	Прямой индикатор разрушения ДНК; самый ранний маркер радиационного воздействия в моче.	Первые 24 ч.	[22, 30]
Ксантин	↑ повышение	Усиленный катаболизм пуринов; маркер острого повреждения тканей.	Первые 24 ч.	[22, 23, 24]

Гипоксантин	↑ повышение	Промежуточный продукт распада АТФ и нуклеиновых кислот.	4–24 ч.	[22, 23, 24]
Ацетилкарнитин	↑ повышение	Нарушение бета-окисления жирных кислот в митохондриях; более выражен у мужчин.	4–24 ч.	[22, 24]
Триметил-L-лизин (TML)	↓ снижение	Истощение предшественника карнитина; специфический маркер митохондриального стресса у женщин.	24 ч. – 7 дней	[24]
Цитрат, сукцинат	↓ снижение	Угнетение ЦТК и энергетического обмена в клетках почек.	Первые 72 ч.	[23, 30]
Альбумин	↑ повышение	Нарушение клубочковой фильтрации; золотой стандарт хронической радиационной нефропатии.	3–6 мес.	[4, 42]
N-гексаноилглицин	↑ повышение	Сбой окисления жирных кислот в митохондриях. Специфический индикатор радиационно-индуцированного метаболического сдвига.	24 ч. – 7 дней	[22]
Таурин	↑ повышение	Общее повреждение тканей и окислительный стресс.	6–48 ч.	[22, 30]
Мочевая кислота	↑ повышение резкое	Катаболизм пуринов и распад ДНК/РНК.	12–72 ч.	[30]
Креатин	↑ повышение резкое	Нарушение реабсорбции в канальцах.	12–48 ч.	[30]
Цитруллин	↑ снижение	Эндотелиальная дисфункция и гибель клеток паренхимы.	48 ч. – 28 дней	[22, 23]
Церамиды, фосфатидилхолин	↑ повышение	Тяжелое повреждение липидного слоя мембран почечных канальцев.	24 ч. – 7 дней	[23]
Треонин	↑ повышение	Нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах.	24 ч. – 7 дней	[30]
Аргинин	↓ снижение	Сбой цикла мочевины и дефицит субстрата для синтеза NO.	48 ч. – 14 дней	[30]
Бетаин	↑ повышение	Повреждение мембран.	12 ч. – 48 часов	[30]

тяжести РН у человека на данный момент отсутствуют и нуждаются в идентификации. Патогенез изучался на моделях животных (крысы, приматы), и поиск надежных биомаркеров для человека остается одной из приоритетных задач для будущих исследований.

Исследование [23] (анализ 65 работ) выделило метаболиты со стабильными трендами – более 70 % совпадений между исследованиями. Данные представлены в таблице 5.

6. ГЕНДЕРНЫЙ ДИМОРФИЗМ

Исследования показали, что чувствительность к облучению зависит от пола. У самцов приматов [3] наблюдалась значительно более высокая экскреция L-карнитина, L-ацетилкарнитина, ксантина и ксантозина по сравнению с самками.

В человеческой популяции у мужчин [17, 24, 57] более выражен ответ в пуриновом обмене: значительное повышение уровней гипоксантина и ксантина в моче; снижение уровня ацетилкарнитина после облучения [24]. В то же время у женщин проявлялась более «сглаженная» реакция на облучение предположительно из-за защитного эффекта эстрогенов: наблюдалось только снижение уровня TML [24].

Примечательно, что самцы крыс [49] также более чувствительны к радиации ($LD_{50/120}$: 12,9 Гр у самцов против 13,5 Гр у самок). При этом у самцов наблюдается более длительный латентный период перед развитием почечной недостаточности.

Согласно обзору [8], метаболомный профиль также зависит от возраста и диеты. Это подтверждает необходимость разработки отдельных диагностических

панелей для разных групп населения при радиационных инцидентах.

7. БИОДОЗИМЕТРИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ МОЧИ

На основании проанализированных материалов, клинически значимые дозы радиации разделяются на несколько пороговых уровней в зависимости от биологического ответа организма человека и моделей млекопитающих.

7.1. Порог раннего метаболического ответа: <2 Гр

Это диапазон «малых и умеренных доз», при которых изменения происходят на уровне регуляции генов и первичного повреждения ДНК. Даже при дозах около 0,5–1,0 Гр в моче фиксируются изменения уровней бета- dT и ксантина [58], что позволяет подтвердить факт облучения в первые 24 ч.

7.2. Порог системного метаболического стресса: 2–6 Гр

Этот диапазон считается критическим для сортировки пострадавших. Доза 2 Гр является пороговой для разделения пациентов на группы наблюдения и активного лечения. При дозах выше 4 Гр метаболомный профиль мочи показывает резкий сдвиг в сторону митохондриальной дисфункции (рост ацетилкарнитина) [22, 56].

7.3. Порог органной недостаточности и летальности: 6–10 Гр

Дозы в этом диапазоне вызывают необратимые структурные повреждения. Критическая точка (6–8 Гр) – согласно исследованиям NHP [28], это порог между сублетальным и летальным поражением.

Доза в 10 Гр [42] является модельным стандартом для гарантированного развития тяжелой альбуминурии и атрофии почек в течение 20–30 недель после облучения.

Информация о клинической значимости доз внешнего облучения представлена в таблице 6.

Следует подчеркнуть, что диапазон малых доз (<2 Гр) наиболее детально изучен на человеческих лимфоцитах [58], в то время как прогностические пороги выживаемости (6–8 Гр) и маркеры тяжелой нефропатии (10 Гр) базируются на исследованиях приматов и мышей, с последующей экстраполяцией на клинические случаи человека. В исследовании [59] доза 4 Гр используется как условная граница для отсека слишком высоких значений облучения, при которых выживание считается маловероятным.

8. ВНУТРЕННЕЕ ОБЛУЧЕНИЕ

Исследования показывают, что внутреннее облучение (даже при низких мощностях доз) вызывает стойкие изменения в моче, частично пересекающиеся с эффектами внешнего облучения [60]. Однако также отмечается [61], что, например, концентрация цитруллина в моче может варьироваться в зависимости от типа излучения: при внутреннем облучении (β^-) уровень цитруллина в моче снижается, в то время как при внешнем рентгеновском облучении он растет.

Почки – основной орган накопления и выведения радиофармпрепаратов (РФП) и радионуклидов. Например, препарат на основе меченного ^{99m}Tc каркасного белка DARPIn9_29 аккумулируется в почках на уровне 80 ± 11 % от введенной дозы на грамм ткани через 6 ч. после введения [62].

При радиолигандной терапии на основе альфа-излучателей (α -RLT) нарушение функции почек наблюдается у 42 % пациентов [63]. Радиоактивно меченные пептиды фильтруются через клубочки

Таблица 6. Клиническая значимость доз внешнего облучения [22, 28, 42, 56, 58]

Table 6. The clinical significance of external radiation doses [22, 28, 42, 56, 58]

Доза (Гр)	Статус	Ключевой эффект для почек	Релевантные маркеры	Ссылка
<2	Субклиническая	Активация репарации ДНК	Ксантин, бета-тимидин	[58]
2–6	Средняя тяжесть	Митохондриальный стресс	L-карнитин, L-ацетилкарнитин, таурин	[24, 56]
6–8	Тяжелая	Высокий риск летальности, поражение ЖКТ	Цитруллин	[30]
>10	Крайне тяжелая	Необратимый фиброз, альбуминурия	Альбумин, полиненасыщенные жирные кислоты	[42]

и могут реабсорбироваться проксимальными канальцами, вызывая ОПП и ХБП [64]. Профиль биомаркеров в моче может меняться в зависимости от того, какой отдел нефрона (клубочек или каналец) пострадал сильнее [65]. Хотя работа [66] фокусируется на плазме, данные о цистатине С важны для понимания процессов в моче. Этот белок свободно фильтруется, а затем полностью реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах. Появление нерасщепленного цистатина С в моче является прямым доказательством радиационного повреждения именно проксимальных канальцев, где накапливаются РФП. Облучение происходит из-за реабсорбции в проксимальных канальцах и задержки РФП в интерстиции. Это приводит к медленному повреждению клеток, которое проявляется клинически лишь через 1–5 лет после лечения [67].

Исследование [68] подтверждает, что канальцы (особенно проксимальные) более чувствительны к радиации, чем клубочки. Это обосновывает поиск специфических маркеров повреждения канальцев именно в моче.

Исследование [64] было направлено на оценку потенциала неинвазивной диагностики посредством анализа биомаркеров канальцевого повреждения, выделяемых с мочой. Основной целью являлась разработка дополнительного диагностического инструмента для выявления субклинического повреждения почечных канальцев и прогнозирования долговременной нефротоксичности при α -RLT-терапии, однако оно было сосредоточено исключительно на белковых биомаркерах, таких как uNGAL, uEGF и uKIM. Тем не менее, работа [64] вводит такое важное определение, как субклиническое острое повреждение почек. Это состояние, когда канальцы уже повреждены (высокий NGAL в моче), но фильтрация еще сохранена (нормальный уровень креатинина).

Авторы [67] установили порог биологически эффективной дозы, выше которого риск резкого снижения клиренса креатинина в моче значительно возрастает: 28 Гр для пациентов с факторами риска и 40 Гр для лиц без них. У пациентов, получавших ^{90}Y -DOTATOC, потеря клиренса $>5\%$ через год наблюдалась в 12 случаях из 23, а $>10\%$ – в 8 случаях. Ежегодное снижение клиренса креатинина составило в среднем $7,3\%$ для ^{90}Y -DOTATOC и $3,8\%$ для ^{177}Lu -DOTATATE.

Исследование [60] показало, что внутреннее облучение цезием-137 влияет на пути распада аминокислот с разветвленной цепью (лейцин/изолейцин), которые поддерживают работу цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) в почках. При этом наблюдается значительный рост ряда метаболитов в моче.

Рост тиглилглицина – побочного продукта распада изолейцина указывает на дисфункцию митохондриального комплекса. Уровень таурина возрастает в 1,7 раза уже на второй день и до 5 раз к 20-му дню – это связывают с защитной ролью таурина против активных форм кислорода (АФК). Повышение экскреции мочевой кислоты коррелирует с общим радиационным повреждением. Также наблюдается рост изетионовой кислоты. Одновременно с этим снижается уровень цитрата и кетоглутарата, что свидетельствует о замедлении энергетического обмена в ЦТК. Концентрация ксантуреновой кислоты падает вдвое уже на второй день и не восстанавливается к 30-му дню.

Изменения метаболитов фиксируются даже при низких накопленных дозах ($\sim 1,95$ Гр). Максимальный пик экскреции таурина и мочевой кислоты приходится на 20-й день. К 30-му дню уровни метаболитов начинают приближаться к норме, но полного восстановления не происходит.

В отличие от цезия-137, стронций-90 (при дозовых нагрузках на скелет 1,2–5,2 Гр) [69] вызывает стойкое снижение ряда метаболитов. В частности, уровень рибофлавина и пантотеновой кислоты в моче снижается более чем в 3 раза. Поскольку эти соединения – кофакторы превращения пирувата в ацетил-КоА, их дефицит блокирует нормальную работу ЦТК. Гиппуровая кислота и мочевая кислота изменяются при разных типах облучения (гамма, рентген, внутренние излучатели) и могут служить базовыми индикаторами.

Для β -облучения стронцием-90 характерны снижение уровней цитрата и малата – это указывает на нарушение энергетического обмена в митохондриях. 3-гидроксипантотат, ацетоацетат и 4-аминобутаноат авторы [69] также считают наиболее специфичными маркерами именно для воздействия β -излучения стронция-90. При этом уровни креатинина в моче оставались относительно неизменными на протяжении всего исследования (30 дней), что подтверждает его неэффективность как раннего биомаркера радиационного поражения.

Исследование [70] выявило изменения метаболома мочи при воздействии урана (начиная с концентрации $0,15\text{ мг/л}$ – в 5 раз выше рекомендаций ВОЗ). При хроническом заражении снижается уровень N1-метилникотинамида (NMN) – эндогенного маркера работы проксимальных канальцев, что указывает на раннюю функциональную дисфункцию почек до появления клинических признаков. Вместе с тем растет концентрация N1-метил-2-пиридон-5-карбоксамиды – продукта окисления NMN, увеличивается содержание 4-гидроксифенилацетилглицина (маркера

Таблица 7. Биомаркеры воздействия природного урана и их изменения [70]**Table 7.** Biomarkers of the effects of natural uranium and their changes [70]

Биомаркер	Тип изменения	Доза воздействия (мг/л)	Окно обнаружения
N1-метилникотинамид	↓ снижение	0,015–40	Обнаруживается при всех дозах, особенно выражено при высоких дозах
N1-метил-2-пиридонкарбоксамид	↑ повышение	0,15–40	Выявляется с 3-го месяца экспозиции
4-Гидроксифенилацетил-глицин	↑ повышение	0,15–40	Обнаруживается с 3-го месяца экспозиции
L-альфа-лизифосфатидилхолин	Изменение уровня	1,5–40	Выявляется при средних и высоких дозах
4-Пиридоксиновая кислота	Изменение концентрации	1,5 и выше	Обнаруживается при средних и высоких дозах

метаболизма тирозина) – в 1,5 раза. Метаболический сдвиг заметен через 6 мес. при дозе 40 мг/л; через 9 мес. – при более низких дозах. При этом стандартные биохимические маркеры (креатинин, глюкоза, белок) остаются в пределах нормы.

Работа [71] подтверждает неэффективность стандартных маркеров крови для диагностики экологического воздействия урана: сывороточный креатинин не показал статистически значимых различий между группами с разным уровнем облучения. Авторы отмечают, что основные неблагоприятные эффекты урана связаны в первую очередь с его химической токсичностью как тяжелого металла, а не с радиационным воздействием.

Биомаркеры воздействия природного урана представлены в таблице 7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исследований за 2006–2026 гг. показывает, что метаболомика мочи – наиболее перспективный инструмент для неинвазивной диагностики радиационной нефропатии у человека. В отличие от протеомных и традиционных клинических маркеров (креатинин, СКФ), метаболомный профиль позволяет выявить патологические изменения на субклинической стадии – в первые 12–24 ч. после воздействия.

В отличие от протеомных маркеров, малые молекулы (метаболиты) позволяют фиксировать мгновенные сдвиги в физиологическом статусе организма, отражая прямые последствия ионизирующего излучения: окислительный стресс, повреждение ДНК и системный энергетический коллапс. Метаболомика позволяет мониторить долгосрочные изменения: метаболомные сдвиги фиксируются даже на 20-й

и 30-й дни после внутреннего облучения. Уровень накопления определенных метаболитов прямо коррелирует с поглощенной дозой облучения (Гр), что в перспективе позволит использовать анализ мочи как быстрый неинвазивный дозиметр.

Основные группы выявленных биомаркеров РН: продукты повреждения ДНК (например, dT и dU – верифицированы на грызунах); маркеры митохондриальной дисфункции; показатели нарушения β -окисления жирных кислот; изменения в обмене аминокислот.

Эксперименты на животных подтверждают применимость данных к человеку: на крысах реконструирована стадийность радиационно-индуцированных патологий, на макаках-резусах выявлен карнитиновый профиль, идентичный человеческому.

По данным 2024–2026 гг. (космические миссии NASA/SpaceX), почки признаны «критическим органом» при космических полетах из-за повреждения митохондрий под воздействием тяжелых ионов.

Важное открытие последних лет – гендерные различия в метаболическом ответе. Это делает необходимой разработку дифференцированных референсных значений для точной биодозиметрии.

Есть различия в метаболических профилях при разных типах облучения. Например, уровень цитруллина: снижается при внутреннем β -облучении и повышается при внешнем рентгеновском облучении.

На сегодня единственный валидированный органоспецифичный биомаркер – уровень цитруллина в плазме крови (отражает повреждение ЖКТ) [34]. Остальные метаболические показатели требуют дополнительной верификации.

Особую актуальность приобретает разработка профилактических стратегий и методов ранней

диагностики. Исследование подчеркивает необходимость комплексного подхода к оценке рисков и последствий радиационного воздействия на организм, особенно в контексте современной радионуклидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интеграция метаболомного профилирования мочи в клиническую практику позволит перейти от простой оценки поглощенной дозы к оценке реального биологического ущерба конкретному пациенту, обеспечивая основу для своевременного применения радиомитигаторов и защиты функции почек. Несмотря на высокую научную точность, большинство этих маркеров сейчас находятся на стадии клинической валидации. Они уже активно используются в научных исследованиях и при контроле лучевой терапии, но пока не заменили официальные цитогенетические методы в международных протоколах из-за сложности оборудования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Chhabra A, Stabinska J, Piccolo J, et al. Early detection of radiation induced nephropathy: external beam vs Ac-225 response. *Journal of Nuclear Medicine*. 2024;65:242258.
- Li M, Planells CR, Liu D, et al. Preclinical evaluation of biomarkers for the early detection of nephrotoxicity following alphaparticle radioligand therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2024;51:1395–1408. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06559-9>
- Pannkuka EL, Laiakisa EC, Authierb S, et al. Global metabolomic identification of long-term dose-dependent urinary biomarkers in nonhuman primates exposed to ionizing radiation. *Radiation Research*. 2015;184(2):121–133. <https://doi.org/10.1667/rr14091.1>
- Klaus R, Niyazi M and Sperandio BL, et al. Radiation-induced kidney toxicity: molecular and cellular pathogenesis. *Radiation Oncology*. 2021;16:43. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01764-y>
- Веснина Ж. В. Новые и потенциальные биомаркеры острого повреждения почек. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63:7. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-388-396>, <https://elibrary.ru/yamefn>
- Niemann CU, Serkova NJ. Biochemical mechanisms of nephrotoxicity: application for metabolomics. *Informa Healthcare, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2007;3:4. <https://doi.org/10.1517/17425225.3.4.527>
- Чешик А. А. Отдаленные последствия низкодозовых радиационных воздействий. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2026;24(1):13–23
- Cheshik AA. Long-term effects of low-dose radiation exposure. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2026;24(1):13–23 (In Russ.)
- Qiu S, Cai Y, Yao H, et al. Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8:132. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01399-3>
- Roh C. Metabolomics in radiation-induced biological dosimetry: a mini-review and a polyamine study. *Biomolecules*. 2018;8:34. <https://doi.org/10.3390/biom8020034>
- Kalantari S, Nafar M. An update of urine and blood metabolomics in chronic kidney disease. *Biomarkers in Medicine*. 2019;13(7):577–596. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0008>
- Zhao M, Lau KKT, Zhou X, et al. Urinary metabolic signatures and early triage of acute radiation exposure in rat model. *Molecular BioSystems*. 2017;13(4):756–766. <https://doi.org/10.1039/c6mb00785f>
- Emwas AH, Roy R, McKay RT, et al. NMR Spectroscopy for Metabolomics Research. *Metabolites*. 2019;9:123. <https://doi.org/10.3390/metabo9070123>
- Jouret F, Leenders J, Poma L, et al. Nuclear magnetic resonance metabolomic profiling of mouse kidney, urine and serum following renal ischemia/reperfusion injury. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0163021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163021>
- Hajnajafi K, Iqbal MA. Mass-spectrometry based metabolomics: an overview of workflows, strategies, data analysis and applications. *Proteome Science*. 2025;23:5. <https://doi.org/10.1186/s12953-025-00241-8>
- Abbiss H, Maker GL, Trengove RD. Metabolomics approaches for the diagnosis and understanding of kidney diseases. *Metabolites*. 2019;9:34. <https://doi.org/10.3390/metabo9020034>
- Menon SS, Uppal M, Randhawa S, et al. Radiation metabolomics: current status and future directions. *Frontiers in Oncology*. 2016;6:20. <https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00020>
- Tyburski JB, Patterson AD, Krausz KW, et al. Radiation metabolomics. Dose- and time-dependent urinary excretion of deaminated purines and pyrimidines after sublethal gamma-radiation exposure in mice. *Radiation Research*. 2009;172:42–57. <https://doi.org/10.1667/RR1703.1>
- Laiakis EC, Mak TD, Strawn SJ, et al. Global metabolomic responses in urine from atm deficient mice in response

- to 1d50/30 gamma irradiation doses. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2018;59(7):576–585. <https://doi.org/10.1002/em.22202>
19. Карцова Л. А., Макеева Д. В. Метод капиллярного электрофореза: биомедицинские приложения. *Лаборатория и производство*. 2023;2:24. <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2023.2.24.32.46>
 - Kartsova LA, Makeeva DV. Capillary electrophoresis method: biomedical applications. *Laboratory and production*. 2023;2:24. (In Russ.) <https://doi.org/10.32757/2619-0923.2023.2.24.32.46>
 20. Езерская А. А., Пивовар М. Л. Капиллярный электрофорез: основные принципы, применение в фармацевтическом анализе. *Вестник фармации*. 2019;1:83.
 - Yezerskaya AA, Pivovar ML. Capillary electrophoresis: basic principles, application in pharmaceutical analysis. *Bulletin of Pharmacy*. 2019;1:83. (In Russ.)
 21. Казаченко А. В., Войтко Д. А., Просянников М. Ю. и др. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2023;1:174–187.
 - Kazachenko AV, Voitko DA, Prosyannikov MYu, et al. Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice. *Experimental and Clinical Urology*. 2023;1:174–187. (In Russ.)
 22. Shakyawar SK, Mishra NK, Vellichirammal NN, et al. A review of radiation-induced alterations of multi-omic profiles, radiation injury biomarkers, and countermeasures. *Radiation Research*. 2023. 199(1):89–111. <https://doi.org/10.1667/RADE-21-00187.1>
 23. Vicente E, Vujaskovic Zeljko, Jackson IL. A systematic review of metabolomic and lipidomic candidates for biomarkers in radiation injury. *Metabolites*. 2020;10:259. <https://doi.org/10.3390/metabo10060259>
 24. Laiakis EC, Mak TD, Anizan S, et al. Development of a metabolomic radiation signature in urine from patients undergoing total body irradiation. *Radiation Research*. 2014;181(4):350–361. <https://doi.org/10.1667/RR13567.1>
 25. Sharma M, Halligan BD, Wakim BT, et al. The urine proteome as a biomarker of radiation injury. *Proteomics Clin. Appl.* 2008;2:1065–1086. <https://doi.org/10.1002/prca.200780153>
 26. Pellegrini G, Siwowska K, Haller S. A short-term biological indicator for long-term kidney damage after radionuclide therapy in mice. *Pharmaceuticals*. 2017;10(2):57. <https://doi.org/10.3390/ph10020057>
 27. Erbas B, Tuncel M. Renal function assessment during peptide receptor radionuclide therapy. *Seminars of Nuclear Medicine*. 2016;46(5):462–478. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.006>
 28. Zhang Y, Zhou X, Li C, et al. Assessment of early triage for acute radiation injury in rat model based on urinary amino acid target analysis. *Molecular BioSystems*. 2014;10:1441–1449. <https://doi.org/10.1039/c3mb70526a>
 29. Tyagi R, Maan K, Khushu S, et al. Urine metabolomics based prediction model approach for radiation exposure. *Scientific Reports*. 2020;10(1):16063. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72426-4>
 30. Kaladi MR, Poldy A, Mukherjee S, et al. Multi-faceted approach for identifying biomarkers for radiation injury and regulatory approval of radiation medical countermeasures. *The European Physical Journal Special Topics*. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-025-01475-5>
 31. Wei J, Wang B, Wang H, et al. Radiation-induced normal tissue damage: oxidative stress and epigenetic mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;4:1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/3010342>
 32. Ruyscher DD, Niedermann G, Burnet NG, et al. Radiotherapy toxicity. *Nature reviews. Disease primes*. 2019;5:13. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0064-5>
 33. Singh VK, Seed TM, Cheema AK. Metabolomics-based predictive biomarkers of radiation injury and countermeasure efficacy: current status and future perspectives. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2021;21(7):641–654. <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1933448>
 34. Пепанян А. А., Казарян П. А., Асоян А. У. и др. Мембранные аспекты патогенеза почечных осложнений при радиационном поражении. *Нефрология*. 2006;10(4):77–81. <https://elibrary.ru/jurdel>
 - Pepanyan AA, Ghazaryan PA, Asoyan AU, et al. Membrane aspects of the pathogenesis of renal complications in radiation damage. *Nephrology*. 2006;10(4):77–81. (In Russ.) <https://elibrary.ru/jurdel>
 35. Gramatyka M, Sokół M. Radiation metabolomics in the quest of cardiotoxicity biomarkers: the review. *International Journal of Radiation Biology*. 2020;96(3):349–359. <https://doi.org/10.1080/09553002.2020.1704299>
 36. Khan AR, Rana P, Tyagi R, et al. NMR spectroscopy based metabolic profiling of urine and serum for investigation of physiological perturbations during radiation sickness. *Metabolomics*. 2011;7:583–592. <https://doi.org/10.1007/s11306-011-0277-4>
 37. Satyamitra MM, Cassatt DR, Hollingsworth BA, et al. Metabolomics in radiation biodosimetry: current approaches and advances. *Metabolites*. 2020;10:328. <https://doi.org/10.3390/metabo10080328>
 38. Lanz C, Patterson AD, Slavik J, et al. Radiation metabolomics. 3. Biomarker discovery in the urine of gamma-irradiated rats using a simplified metabolomics protocol of gas chromatography-mass spectrometry combined with random forests machine learning algorithm. *Radiation Research*. 2009;172(2):198–212. <https://doi.org/10.1667/RR1796.1>
 39. Johnson CH, Patterson AD, Krausz KW, et al. Radiation Metabolomics. 4. UPLC-ESI-QTOFMS-Based metabolomics for urinary biomarker discovery in gamma-irradiated rats. *Radiation Research*. 2011;175:473–484. <https://doi.org/10.1667/RR2437.1>

40. Mak TD, Tyburski JB, Krausz KW, et al. Exposure to ionizing radiation reveals global dose and time-dependent changes in the urinary metabolome of rat. *Metabolomics*. 2014;11(5):1082–1094. <https://doi.org/10.1007/s11306-014-0765-4>
41. Unthank JL, Ortiz M, Trivedi H, et al. Cardiac and renal delayed effects of acute radiation exposure: organ differences in vasculopathy, inflammation, senescence and oxidative balance. *Radiation Research*. 2019;191:383–397. <https://doi.org/10.1667/RR15130.1>
42. Abecassis A, Hermano E, Sheva K, et al. Radiation-induced nephropathy in the murine model is ameliorated by targeting heparanase. *Biomedicines*. 2023;11:710. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030710>
43. Бала А. Ю., Черных Т. М. Микроальбуминурия у пациентов, имеющих риск развития хронической болезни почек. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019;22:2. <https://elibrary.ru/tibgey>
- Bala AU, Chernych TM. Microalbuminuria in patients, having the risk of developing chronic kidney disease. Applied information aspects of medicine. 2019;22:2. (In Russ.) <https://elibrary.ru/tibgey>
44. Ahmad A, Shi J, Ansari S, et al. Noninvasive assessment of radiation-induced renal injury in mice. *International Journal of Radiation Biology*. 2021;97:664–674. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1876950>
45. Ahmad A, Shi J, Ansari S, et al. Radiation nephropathy: Mechanisms of injury and recovery in a murine model. *Radiotherapy and oncology*. 2023;187:109813. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109813>
46. Wu X, Zhu T, Li H, et al. Study on urine biomarkers of radiation-induced injury guided by *Caenorhabditis elegans* as a model organism. *Radiation Medicine and Protection*. 2021;2:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.radmp.2021.08.001>
47. Maan K, Tyagi R, Dutta A, et al. Comparative metabolic profiles of total and partial body radiation exposure in mice using an untargeted metabolomics approach. *Metabolomics*. 2020;16:124. <https://doi.org/10.1007/s11306-020-01742-7>
48. Li Y, Bansal S, Singh B, et al. Distinct urinary metabolite signatures mirror in vivo oxidative stress-related radiation responses in mice. *Antioxidants*. 2025;14:24. <https://doi.org/10.3390/antiox14010024>
49. Fish BL, MacVittie TJ, Gao F, et al. Rat models of partial-body irradiation with bone marrow-sparing (leg-out PBI) designed for FDA approval of countermeasures for mitigation of acute and delayed injuries by radiation. *Health Phys*. 2021;121(4):419–433. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001444>
50. Johnson CH, Patterson AD, Krausz KW, et al. Radiation Metabolomics. 5. Identification of urinary biomarkers of ionizing radiation exposure in nonhuman primates by mass spectrometry-based metabolomics. *Radiation Research*. 2012;178(4):328–340. <https://doi.org/10.1667/rr2950.1>
51. Cohen EP, Hankey KG, Bennett AW, et al. Acute and chronic kidney injury in a non-human primate model of partial-body irradiation with bone marrow sparing. *Radiation Research*. 2017;188(6):661–671. <https://doi.org/10.1667/RR24857.1>
52. Moulder JE, Cohen EP. Radiation-induced multi-organ involvement and failure: the contribution of radiation effects on the renal system. *The British journal of Radiology*. 2005;27(1):82–88. <https://doi.org/10.1259/bjr/18309193>
53. Pannkuk EL, Laiakis EC, Gill K, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolomics of nonhuman primates after 4 GY total body radiation exposure: global effects and targeted panels. *J. Proteome Res*. 2019;18:2260–2269. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00101>
54. Carpenter AD, Li Y, Fatanmi OO, et al. Metabolomic profiles in tissues of nonhuman primates exposed to either total- or partial-body radiation. *Radiation Research*. 2026. 201(5):371–383. <https://doi.org/10.1667/RADE-23-00091.1>
55. Cheema AK, Mehta KY, Rajagopal MU, et al. Metabolomic studies of tissue injury in nonhuman primates exposed to gamma-radiation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:3360. <https://doi.org/10.3390/ijms20133360>
56. Siew K, Nestler KA, Nelson C, et al. Cosmic kidney disease: an integrated panomic, physiological and morphological study into spaceflight-induced renal dysfunction. *Nature Communications*. 2024;15:4923. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49212-1>
57. Hladik D, Bucher M, Endesfelder D, et al. The potential of omics in biological dosimetry. *Radiation*. 2022;2:78–90. <https://doi.org/10.3390/radiation2010006>
58. Kosowski E, Olson JD, Gardin J, et al. Long-term radiation signal persistence in urine and blood: a two-year analysis in non-human primates exposed to a 4 GY total-body gamma-radiation dose. *Radiation Research*. 2024;204(4):343–353. <https://doi.org/10.1667/RADE-23-00261.1>
59. Grant EJ, Yamamura Mariko, Brenner Alina V, et al. Radiation Risks for the incidence of kidney, bladder and other urinary tract cancers: 1958–2009. *Radiation Research*. 2020;195(2):140–148. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00158.1>
60. Goudarzi M, Weber W, Mak TD, et al. Development of urinary biomarkers for internal exposure by cesium-137 using a metabolomics approach in mice. *Radiation Research*. 2013;181(1):54–64. <https://doi.org/10.1667/RR13479.1>
61. Yang P, Bai H, Yan T, et al. Integrative multi-omics analysis of radionuclide-induced intestinal injury reveals the radioprotective role of L-citrulline through histone H3-mediated Cxcl3. *Journal of Translational Medicine*. 2025;23:180. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06197-9>
62. Брагина О. Д., Воробьева А. Г., Толмачев В. М. и др. *In vitro* и *in vivo* оценка радиохимического соединения на основе меченного ^{99m}Tc каркасного белка DARPIn9_29 для молекулярной визуализации злокачественных образований с гиперэкспрессией Her2/neu. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(1):37–41. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-1-37-41>

Bragina OD, Vorobyeva AG, Tolmachev VM, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of a radiochemical compound based on the ^{99m}Tc -labeled DARPIn9_29 scaffold protein for molecular imaging of malignancies with Her2/neu overexpression. *Medical radiology and radiation safety*. 2020;65(1):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-1-37-41>

63. Widjaja L, Siegmund SC, Gildehaus J, et al. PET-based risk stratification for adverse events under [225Ac] Ac-PSMA radioligand therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-026-07788-4>

64. Li M, Robles-Planells C, Liu D, et al. Pre-clinical evaluation of biomarkers for the early detection of nephrotoxicity following alpha-particle radioligand therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2024;51:1395–1408. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06559-9>

65. Schüler E, Larsson M, Parris TZ, et al. Potential biomarkers for radiation-induced renal toxicity following 177Lu-octreotate administration in mice. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0136204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136204>

66. Erbas B, Tuncel M. Renal function assessment during peptide receptor radionuclide therapy. *Seminars in nuclear medicine*. 2016;46(5):462–478. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.04.006>

67. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATATE: the role of associated risk factors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35:1847–1856. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0778-1>

68. Tian YG, Yue M, Nashun B, et al. The diagnostic value of [^{18}F]-FDG-PET/CT in assessment of radiation renal injury in Tibet minipigs model. *Journal of Translational Medicine*. 2018;16:257. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1626-0>

69. Goudarzi M, Weber WM, Mak TD, et al. A comprehensive metabolomic investigation in urine of mice exposed to strontium-90. *Radiation Research*. 2015;183:665–674. <https://doi.org/10.1667/RR14011.1>

70. Grison S, Fave G, Maillot M, et al. Metabolomics reveals dose effects of low-dose chronic exposure to uranium in rats: identification of candidate biomarkers in urine samples. *Metabolomics*. 2016;12:154. <https://doi.org/10.1007/s11306-016-1092-8>

71. Okaneku J, Vearrier D, McKeever R, et al. Urine uranium concentrations and renal function in residents of the United States—2001 to 2010. *Clinical Toxicology*. 2015;53:931–934. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1094704>

Информация об авторах:

Ширияева Юлия Венеровна – ассистент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, shiryaeva_yu_v@almazovcentre.ru, ORCID 0009-0009-8427-5282;

Михайлова Нинель Вадимовна – канд. хим. наук, доцент, заведующая кафедрой химии и биохимии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, mikhaylova_n_v@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-5353-9697;

Рыжкова Дарья Викторовна – д-р мед. наук, профессор РАН, заведующая кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ryzhkova_dv@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-7086-9153.

Вклад авторов:

Ширияева Ю. В. – сбор и систематизация данных литературы, написание первичного текста статьи; Михайлова Н. В. – концепция исследования, подбор и анализ источников, редактирование текста; Рыжкова Д. В. – научно-методическое руководство, утверждение итоговой версии рукописи.

Authors information:

Yulia V. Shiryaeva, Assistant, Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with Clinic, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, shiryaeva_yu_v@almazovcentre.ru, ORCID 0009-0009-8427-5282;

Ninel V. Mikhailova, PhD in Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Biochemistry, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, mikhaylova_n_v@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-5353-9697;

Darya V. Ryzhkova, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with the Clinic, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ryzhkova_dv@almazovcentre.ru, ORCID 0000-0002-7086-9153.

Contribution of the authors:

Shiryaeva Yu. V. – data collection and systematization, writing the draft manuscript; Mikhailova N. V. – study concept, selection and analysis of literature sources, text editing; Ryzhkova D. V. – scientific supervision, approval of the final version of the manuscript.

Поступила в редакцию / Received: 11.06.2026

Принята к публикации / Accepted: 30.07.2026

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 616.155.392-071:004.9

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-388-398>

Выявление бластных клеток на автоматическом анализаторе клеток крови Mindray MC-80

Д. М. Медетова, Ю. И. Карпова, В. С. Власов, Д. Д. Ковалева, Н. Ю. Черныш, Ю. В. Миролюбова, Т. В. Вавилова

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

Контактная информация:

Карпова Юлия Исмаиловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: yuliaismailovna@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Выявление бластных клеток в периферической крови имеет ключевое значение для диагностики и мониторинга гематологических заболеваний. Внедрение цифрового анализа морфологии клеток крови может повысить уровень стандартизации лабораторного процесса. **Цель:** оценить сопоставимость результатов автоматической преклассификации и подсчета бластных клеток на цифровом анализаторе морфологии клеток крови Mindray MC-80 с результатами экспертной морфологической верификации цифровых изображений мазков периферической крови. **Материалы и методы.** В исследование включены 205 мазков периферической крови пациентов с наличием бластов в периферической крови. Количество бластных клеток оценивали на Mindray MC-80 и методом экспертной верификации врачом-морфологом. **Результаты:** при экспертной морфологической верификации бласты выявлены во всех мазках, при автоматическом подсчете – в 95,1 % случаев. Между методами выявлена корреляция высокой силы: $r=0,806$; $p<0,0001$. Mindray MC-80 статистически значимо завышал количество бластов по сравнению с экспертной верификацией. По данным регрессионной модели, среднее различие между результатами автоматической преклассификации Mindray MC-80 и экспертной верификации составило 2,1 клетки (95 % ДИ среднего различия 1,2–3,0) при среднем количестве бластных клеток 0,5 на 200 лейкоцитов и увеличивалось до 5,5 клетки (95 % ДИ среднего различия 3,3–7,7) при среднем количестве бластных клеток 29,5 на 200 лейкоцитов. Регрессионные пределы согласия, рассчитанные как 95 % предсказательный интервал для индивидуальных различий, составили от –5,4 до +9,6 клетки и от –2,2 до +13,2 клетки для указанных уровней соответственно. **Заключение:** Mindray MC-80 может использоваться для предварительной цифровой преклассификации и скринингового выявления бластов, однако автоматический подсчет требует обязательной экспертной верификации врачом-морфологом, особенно при принятии решений вблизи диагностических порогов.

Ключевые слова: автоматическая преклассификация, бластные клетки, гематологические заболевания, экспертная верификация, цифровой анализ морфологии клеток, Mindray MC-80

Для цитирования: Медетова Д. М., Карпова Ю. И., Власов В. С. и др. Выявление бластных клеток на автоматическом анализаторе клеток крови Mindray MC-80. *Трансляционная медицина*. 2026;13(4):388–398. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-388-398>; <https://elibrary.ru/xnsvmx>

Detection of blast cells on the Mindray MC-80 automatic blood cell analyzer

Dina M. Medetova, Yulia I. Karpova, Vladimir S. Vlasov, Darya D. Kovaleva, Natalia Yu. Chernysh, Yulia V. Mirolubova, Tatyana V. Vavilova

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

Corresponding author:

Yulia I. Karpova,
V. A. Almazov NMRC,
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia, 197341.
E-mail: yuliaismailovna@mail.ru

ABSTRACT

Background. Detection of blast cells in peripheral blood is crucial for the diagnosis, monitoring, and evaluation of treatment efficacy in hematological diseases. The introduction of digital morphology can improve the standardization of laboratory processes; however, the results of automatic preclassification require evaluation of their comparability with expert morphological assessment. **Objective.** To evaluate the comparability of the results of automatic blast cell preclassification and counting using the Mindray MC-80 digital morphology analyzer with the results of expert morphological verification of digital images of peripheral blood smears. **Materials and Methods.** The study included 205 patients with various hematological pathologies and the presence of blasts in their peripheral blood. Blast cell counts were assessed using the Mindray MC-80 and by expert verification by a morphologist. Statistical analysis included Spearman correlation, Passing-Bablok regression, and Bland-Altman analysis. **Results.** Blasts were detected in all smears by expert morphological verification, while automatic counting detected them in 95.1 % of cases. A highly statistically significant correlation was found between the methods: $r=0.806$; $p<0.0001$. Mindray MC-80 statistically significantly overestimated the blast count compared to EV. According to the regression model constructed on the Bland-Altman plot, the average difference between the results of Mindray MC-80 automatic preclassification and expert verification was 2.1 cells (95 % CI of the mean difference 1.2–3.0) with an average blast count of 0.5 per 200 leukocytes and increased to 5.5 cells (95 % CI of the mean difference 3.3–7.7) with an average blast count of 29.5 per 200 leukocytes. The regression limits of agreement, calculated as the 95 % predictive interval for individual differences, ranged from –5.4 to +9.6 cells and from –2.2 to +13.2 cells for the indicated levels, respectively. **Conclusion.** Mindray MC-80 can be used for preliminary digital pre-classification and screening detection of blasts; however, automated counting requires mandatory expert verification by a morphologist, especially when making clinical decisions near diagnostic thresholds.

Keywords: automatic pre-classification, blast cells, digital cell morphology analysis, expert verification, hematological diseases, Mindray MC-80

For citation: Medetova DM, Karpova YuI, Vlasov VS, et al. Detection of blast cells on the Mindray MC-80 automatic blood cell analyzer. *Translational Medicine*. 2026;13(4):388–398. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-388-398>; <https://elibrary.ru/xnsvmx>

Список сокращений: ICSH – Международный совет по стандартизации в гематологии (International Council for Standardization in Haematology), МДС – миелодиспластический синдром, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ОМЛ – острый миелобластный лейкоз, ХМЛ – хронический миелоцитарный лейкоз, ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание.

ВВЕДЕНИЕ

Выявление и морфологическая характеристика бластных клеток в периферической крови являются важным этапом лабораторной диагностики острых лейкозов и других гематологических заболеваний, оценки их течения и контроля эффективности терапии [1, 2]. Традиционно обнаружение бластов основывается на ручной микроскопии мазка периферической крови, однако этот метод остается трудоемким, характеризуется высокой вариабельностью между специалистами и потенциалом диагностических ошибок, требует высокой квалификации врача-морфолога и может сопровождаться субъективными трудностями интерпретации, особенно при низком содержании бластов [3, 4].

Для снижения зависимости от экспертных знаний и потенциального повышения согласованности интерпретации результатов морфологического исследования клеток крови желательно внедрение автоматизированных процессов, обеспечивающих предварительную классификацию клеток и формирование стандартизируемых данных для последующей верификации специалистом [2, 5]. В этом контексте цифровая микроскопия стала закономерным этапом развития морфологической диагностики.

Цифровая микроскопия представляет собой метод анализа микропрепаратов, при котором изображение клеток формируется с помощью цифровой камеры, отображается на мониторе и может подвергаться программной обработке и автоматическому анализу. В гематологии такие технологии обеспечивают сканирование мазка, выбор диагностически значимых полей зрения, получение высококачественных изображений клеток, их архивирование, повторный просмотр и дистанционную экспертную оценку. В отличие от классической световой микроскопии, цифровой анализ морфологии клеток позволяет формировать стандартизированные базы изображений и использовать их как для рутинной диагностики, так и для внутреннего контроля качества, обучения и телемедицинских консультаций [6, 7].

На современном этапе наибольший прогресс в этой области связан с внедрением технологий искусственного интеллекта. Искусственный

интеллект в лабораторной диагностике включает, в том числе, методы машинного и глубокого обучения, позволяющие распознавать сложные визуальные паттерны в изображениях клеток. Если традиционные алгоритмы опираются на заранее заданные признаки, то модели глубокого обучения способны самостоятельно извлекать информативные морфологические характеристики из исходного изображения, что особенно важно при анализе сложных морфологических паттернов клеток [8, 9].

Наиболее клинически оправданной моделью применения искусственного интеллекта и цифровой микроскопии в морфологической диагностике крови в настоящее время является подход с обязательным участием специалиста на этапе верификации результата. В этой модели автоматизированная система выполняет сканирование мазка, цифровую визуализацию клеток, их обнаружение и предварительную классификацию, после чего результаты пересматриваются и при необходимости корректируются специалистом. Такой подход позволяет сочетать высокую скорость и воспроизводимость цифрового анализа с экспертной оценкой морфологически сложных и патологических клеток [5]. В клинической гематологической практике к подобным системам относятся, в частности, решения CellaVision, Sysmex DI-60 и Mindray MC-80 [7, 10, 11].

Вместе с тем, несмотря на высокие показатели эффективности, технологии искусственного интеллекта в морфологической диагностике клеток крови имеют ряд ограничений. Их результативность зависит от качества приготовления мазка, особенностей окрашивания, параметров цифрового сканирования и визуализации, а также от объема, разнообразия и репрезентативности обучающей выборки [5]. Кроме того, высокая точность моделей, полученная в условиях ограниченных или технически однородных наборов данных, может снижаться при переносе в реальную клиническую практику из-за доменного сдвига, который является одной из основных причин ненадежного результата в реальной практике, а также межлабораторной вариабельности и большого морфологического разнообразия клеток крови [12, 13]. Особенно значимым ограничением остается распознавание редких, атипичных или ранее не встречавшихся клеточных форм, которые могут быть недостаточно представлены в обучающих наборах данных [13, 14].

В связи с этим особую значимость приобретает оценка возможностей современных автоматических анализаторов морфологии клеток крови в отношении выявления бластов у пациентов гематологического профиля и сравнение их с экспертной морфологической оценкой мазков периферической крови.

Цель исследования: оценить сопоставимость результатов автоматической преклассификации и подсчета бластных клеток на цифровом анализаторе морфологии клеток крови Mindray MC-80 с результатами экспертной морфологической верификации цифровых изображений мазков периферической крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 205 мазков периферической крови от пациентов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в возрасте от 5 до 85 лет (59 % женщин, 41 % мужчин) с различной гематологической патологией и наличием бластов в периферической крови (табл.). В исследуемую группу вошли как первичные пациенты, так и пациенты на фоне проводимой терапии.

Выполнение и окрашивание мазков крови проводилось автоматически на модуле Mindray SC-120. Оценка наличия и количества бластных клеток в образцах периферической крови выполняли с использованием автоматического анализатора клеток крови Mindray MC-80 с программным обеспечением labXpert путем автоматической преклассификации и подсчета бластных клеток (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай).

Окончательная оценка выполнялась независимо не менее чем двумя врачами-морфологами путем экспертной верификации автоматической преклассификации клеток по цифровым изображениям в программном обеспечении labXpert и, при необходимости, методом световой микроскопии.

С целью снижения погрешности результатов были выполнены подсчеты 200 лейкоцитов в каждом мазке. В качестве результата экспертной морфологической

оценки использовали среднее значение либо консенсусное при большом разбросе данных.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы MedCalc версии 20.104. Для описания количественных данных использовали значения медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]. Выбор статистических методов анализа осуществлялся в зависимости от объема и характера распределения данных в выборке. Проверка вариационных рядов на нормальность выполнялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Определение значимости различий количественных переменных в двух зависимых группах выполнялось с использованием критерия Вилкоксона (p). Выявление и оценку значимости корреляционных связей между результатами проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Оценка силы выявленных значимых корреляционных связей выполнялась по шкале Чеддока: слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1,0. Оценка сопоставимости результатов, полученных при автоматической преклассификации бластных клеток на Mindray MC-80 и экспертной верификации, проводили с использованием регрессии Пассинга–Баблока и анализа Бланда–Альтмана. Регрессию Пассинга–Баблока применяли для оценки наличия постоянного и пропорционального систематического смещения между методами. Анализ Бланда–Альтмана использовали для определения среднего смещения, пределов согласия и оценки зависимости различий между методами от количества бластных клеток. Критической величиной уровня значимости всех статистических тестов считался $p < 0,001$.

Таблица. Описание диагнозов пациентов, включенных в исследование

Table. Diagnoses of patients included in the study

Диагноз/клиническое состояние	Число случаев абс. (%)
Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)	54 (26,3 %)
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	31 (15,1 %)
Хроническое миелопролиферативное заболевание (ХМПЗ): первичный миелофиброз, истинная полицитемия	76 (37,1 %)
Хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ)	19 (9,3 %)
Миелодиспластический синдром (МДС)	3 (1,5 %)
Острый лейкоз смешанного фенотипа	3 (1,5 %)
Г-КСФ-ассоциированная транзиторная бластемия	15 (7,3 %)
Лейкемизация лимфомы	4 (1,9 %)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество бластов в мазках варьировало от 1 до 158 шт. на 200 лейкоцитов. После экспертной морфологической оценки бласты были выявлены во всех мазках (100 %), при автоматическом подсчете на Mindray MC-80 – в 95,1 % мазков. В 9 из 10 случаев, в которых бласты не были выявлены при автоматическом подсчете, после экспертной верификации врачом-морфологом у пациентов был выявлен 1 бласт и в одном из 10 случаев было выявлено 3 бласта на 200 лейкоцитов. Во всех перечисленных случаях у пациентов был установлен диагноз ХМЛ.

Перед проведением статистической обработки из выборки были исключены выбросы: методом Generalized ESD выявлялись экстремальные значения количества бластных клеток в исходных количественных рядах, существенно отличавшихся от основной совокупности наблюдений. При выявлении экстремального значения в одном из количественных рядов соответствующий мазок исключался из дальнейшего парного анализа полностью, чтобы сохранить сопоставимость двух рядов данных. После исключения 37 таких мазков в анализ сопоставимости были включены 168 парных результатов. Указанные исключения были связаны с экстремально высоким содержанием бластных клеток в отдельных мазках и не рассматривались как технические артефакты или ошибки распознавания отдельных клеточных популяций.

Распределение данных в полученных выборках не характеризовалось нормальностью ($p < 0,0001$), при этом явной кластеризации данных также не наблюдалось. Медиана количества бластов при подсчете с помощью Mindray MC-80 была статистически значимо выше (7 [4; 14] клеток), чем при экспертной верификации (4 [1,5; 8] клетки, $p < 0,0001$). Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,806 (95 % ДИ 0,75–0,85, $p < 0,0001$), что свидетельствует о наличии статистически значимой корреляционной связи высокой силы между результатами, полученными с использованием Mindray MC-80 и при экспертной верификации врачом-морфологом. В то же время анализ рассчитанного уравнения регрессии Пассинга–Баблока ($y = 1,20$ (95 % ДИ 0,18; 1,73) + $1,20x$ (95 % ДИ 1,09; 1,36)) свидетельствует о наличии статистически значимой постоянной систематической ошибки и статистически значимой пропорциональной систематической ошибки (рис. 1).

При построении графика Бланда–Альтмана среднее смещение составило 2,94 клетки на 200 лейкоцитов (95 % ДИ 2,36–3,52; $p < 0,0001$), а классические горизонтальные пределы согласия составили от –4,52 до +10,40 клетки. Поскольку была выявлена зависимость различий между методами от среднего количества бластных клеток, классический анализ Бланда–Альтмана с горизонтальными пределами согласия использовали только как описательный. Основную интерпретацию различий между методами проводили

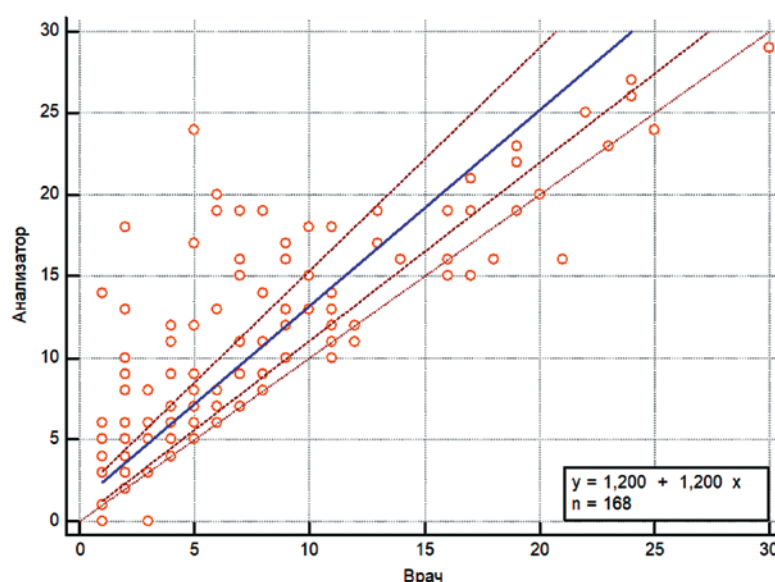


Рис. 1. Регрессия Пассинга–Баблока («Анализатор» – автоматическая преклассификация на Mindray MC-80; «Врач» – результат экспертной верификации врачом-морфологом)

Fig. 1. Passing–Bablok regression (“Analyzer” – automated preclassification performed using the Mindray MC-80; “Physician” – results of expert verification by a morphologist)

по регрессионной модели, построенной на графике Бланда–Альтмана. По данным этой модели среднее различие между результатами автоматической преклассификации Mindray MC-80 и экспертной верификации составило 2,1 клетки (95 % ДИ среднего различия 1,2–3,0) при среднем количестве бластных клеток 0,5 на 200 лейкоцитов и увеличивалось до 5,5 клетки

(95 % ДИ среднего различия 3,3–7,7) при среднем количестве бластных клеток 29,5 на 200 лейкоцитов. Регрессионные пределы согласия, рассчитанные как 95 % предсказательный интервал для индивидуальных различий, составили от –5,4 до +9,6 клетки и от –2,2 до +13,2 клетки для указанных уровней соответственно (рис. 2 и 3).

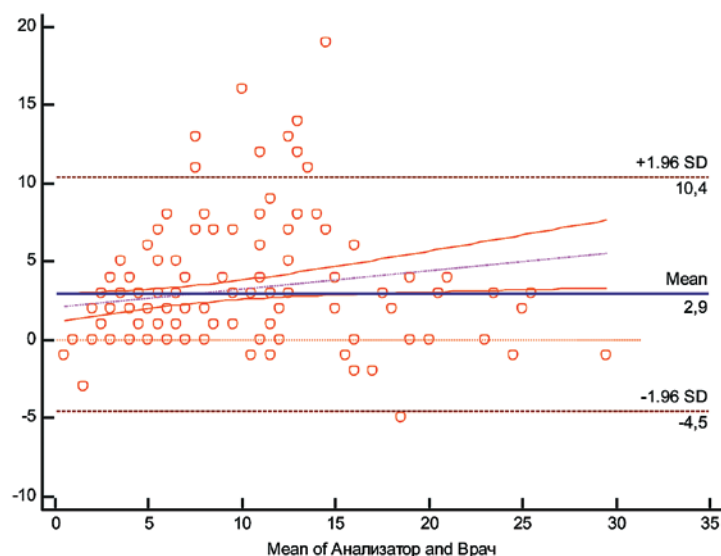


Рис. 2. График Бланда–Альтмана в абсолютных значениях («Анализатор» – автоматическая преклассификация на Mindray MC-80; «Врач» – результат экспертной верификации врачом-морфологом)

Fig. 2. Bland–Altman plot for absolute cell counts (“Analyzer” – automated preclassification performed using the Mindray MC-80; “Physician” – results of expert verification by a morphologist)

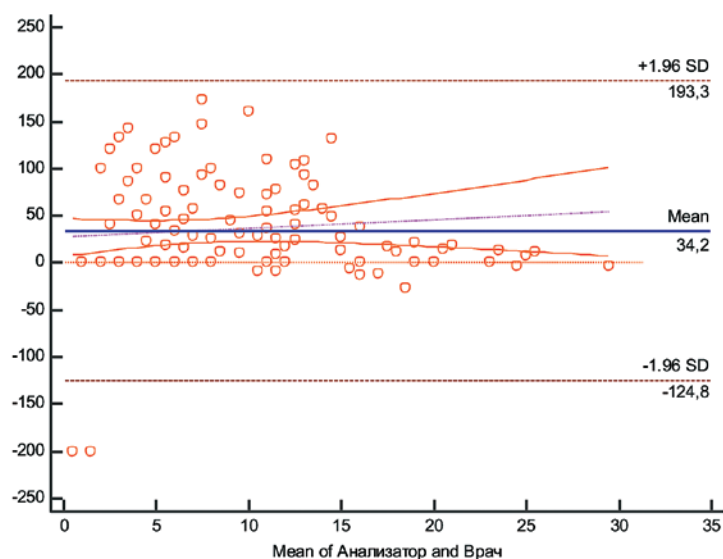


Рис. 3. График Бланда–Альтмана в относительных значениях («Анализатор» – автоматическая преклассификация на Mindray MC-80; «Врач» – результат экспертной верификации врачом-морфологом)

Fig. 3. Bland–Altman plot for relative cell counts (%) (“Analyzer” – automated preclassification performed using the Mindray MC-80; “Physician” – results of expert verification by a morphologist)

Представленные данные свидетельствуют о наличии тенденции к завышению результатов подсчета количества бластов автоматическим методом по сравнению с ручной верификацией при увеличении их количества в образце.

ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологическое выявление бластных клеток в периферической крови остается одним из ключевых этапов лабораторного обследования пациентов с подозрением на острые лейкозы, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания и другие гематологические неоплазии – именно анализ гемограммы является первым этапом обследования любого пациента. Несмотря на развитие проточной цитометрии, цитогенетических и молекулярно-генетических методов, анализ мазка крови сохраняет значение как быстрый и доступный способ первичной оценки клеточного состава, выявления патологических клеток и определения дальнейшей диагностической тактики. В современных классификациях гемато-лимфоидных опухолей диагноз и стратификация острых лейкозов основываются на интеграции морфологической оценки мазков периферической крови и костного мозга, иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярных данных, однако количественная оценка бластов по-прежнему является важным диагностическим параметром, особенно при разграничении состояний с различной долей бластных клеток [1, 15, 16].

В настоящем исследовании была проведена оценка сопоставимости результатов автоматической преклассификации клеток крови с подсчетом бластов на цифровом анализаторе морфологии Mindray MC-80 с результатами экспертной морфологической оценки. Полученные данные демонстрируют, что результаты автоматической преклассификации бластов статистически значимо коррелируют с результатами экспертной верификации: коэффициент корреляции Спирмена составил 0,806, что соответствует связи высокой силы между методами. Это согласуется с общей концепцией использования цифровых анализаторов морфологии как инструментов, способных стандартизировать получение изображений клеток, повысить воспроизводимость первичной классификации и сократить нагрузку на специалиста при анализе мазков периферической крови [5]. В ранее опубликованных исследованиях Mindray MC-80 также была продемонстрирована высокая эффективность анализатора при оценке лейкоцитарной формулы и выявлении патологических клеток, включая бласты, хотя результаты автоматической классификации нуждаются в последующей экспертной валидации [10, 15, 16].

Вместе с тем корреляция высокой силы между методами не означает их полной взаимозаменяемости. Корреляционный анализ отражает направленную связь между двумя способами измерения, но не позволяет оценить величину расхождений на индивидуальном уровне. В нашем исследовании регрессия Пассинга–Баблока выявила как постоянную, так и пропорциональную систематическую ошибку: анализатор в среднем завышал количество бластов по сравнению с экспертной верификацией. Среднее смещение по Бланду–Альтману составило 2,94 клетки на 200 подсчитанных лейкоцитов, то есть приблизительно 1,5 %. Классические горизонтальные пределы согласия находились в диапазоне от –4,52 до +10,40 клетки на 200 лейкоцитов, что соответствует примерно от –2,3 до +5,2 %; однако с учетом выявленной зависимости различий от среднего количества бластных клеток эти показатели рассматривались преимущественно как описательные. По регрессионной модели различий среднее расхождение между методами возрастало от 2,1 клетки при среднем количестве бластов 0,5 на 200 лейкоцитов до 5,5 клетки при среднем количестве бластов 29,5 на 200 лейкоцитов, а регрессионные пределы согласия, рассчитанные как 95 % предсказательный интервал, составили от –5,4 до +9,6 клетки и от –2,2 до +13,2 клетки для указанных уровней соответственно. При этом необходимо отметить, что чаще всего завышение бластов при автоматической преклассификации происходило за счет лимфоцитов, реактивных лимфоцитов и, в отдельных случаях, за счет моноцитов.

Полученные результаты имеют важное клиническое значение для интерпретации возможностей анализатора. С одной стороны, выявленное смещение является статистически значимым и методически существенным: автоматическая преклассификация клеток на Mindray MC-80 не должна рассматриваться как полностью взаимозаменяемая альтернатива верификации экспертом-морфологом для окончательного количественного подсчета бластов. Особенно это важно в ситуациях, когда доля бластов находится вблизи диагностически или прогностически значимых порогов, поскольку даже расхождение в несколько клеток на 200 лейкоцитов может привести к изменению процентной оценки. В клинической практике такие пороги используются при морфологической классификации миелоидных неоплазий и острых лейкозов, а также при оценке ответа на терапию и динамики заболевания [1, 15]. Поэтому при принятии клинических решений, зависящих от точного процента бластов в периферической крови, результат автоматической преклассификации должен быть обязательно пересмотрен и подтвержден врачом-морфологом.

С другой стороны, в контексте первичного выявления бластов и лабораторного скрининга эти расхождения, вероятно, имеют ограниченную клиническую значимость. Абсолютное среднее завышение составило менее 3 клеток на 200, а случаи, в которых анализатор не выявил бласты, относились преимущественно к образцам с крайне низким их содержанием: в 9 из 10 таких случаев при экспертной верификации был выявлен только 1 бласт на 200 клеток, и лишь в одном случае – 3 бласта на 200 клеток. Причем все это были случаи с ХМЛ, где данный факт не приведет к пропуску диагноза. Таким образом, для большинства образцов расхождения не меняли общий клинико-лабораторный вывод о наличии бластемии и необходимости экспертной оценки мазка. Более того, тенденция анализатора к завышению количества бластов в условиях скрининга может рассматриваться как относительно безопасная с клинической точки зрения, поскольку она повышает вероятность направления подозрительных клеток на врачебную верификацию. Для лабораторного процесса это предпочтительнее, чем систематическое занижение, потенциально связанное с риском пропуска патологических клеток.

Таким образом, ответ на вопрос о клинической значимости выявленных отличий зависит от предполагаемого сценария использования прибора. Для задач предварительного выявления бластов, маршрутизации мазков на экспертную проверку и поддержки врача при цифровом просмотре отличия между автоматической преклассификацией и ручной микроскопией в большинстве случаев не выглядят критически значимыми с клинической точки зрения. Напротив, высокая частота выявления бластов анализатором и преимущественное завышение их количества могут быть полезны при скрининге, поскольку минимизируют риск недооценки подозрительных образцов. Однако для окончательного количественного результата, мониторинга динамики, оценки ответа на лечение и ситуаций, когда процент бластов находится около диагностических порогов, выявленные расхождения являются клинически значимыми. В этих условиях автоматический результат не должен использоваться изолированно и требует обязательной экспертной верификации.

Следует подчеркнуть, что экспертная верификация цифровых изображений клеток в labXpert, использованная в настоящем исследовании как метод сравнения с автоматической преклассификацией, не является абсолютно безошибочным эталоном. Результат такой оценки зависит от качества мазка и окрашивания, параметров сканирования и визуализации, репрезентативности отобранных клеток,

а также от субъективности морфологической интерпретации. Это особенно значимо при низком содержании редких клеточных популяций, включая бласты [3]. Для снижения вариабельности в настоящем исследовании выполнение и окрашивание мазков крови проводилось автоматически на модуле Mindray SC-120, анализ осуществлялся по 200 лейкоцитам, а экспертная верификация выполнялась не менее чем двумя врачами-морфологами. Тем не менее, часть расхождений между автоматической преклассификацией и экспертно верифицированным результатом может отражать не только ошибки анализатора, но и естественную вариабельность морфологической оценки клеток по цифровым изображениям.

Важным аспектом интерпретации полученных данных является их сопоставление с существующими рекомендациями по использованию цифровой микроскопии в гематологической лаборатории. В рекомендациях International Council for Standardization in Haematology (ICSH), посвященных цифровым морфологическим анализаторам, подчеркивается, что такие системы могут использоваться для автоматизированного сканирования мазков крови, выбора оптимальной зоны монослая, получения цифровых изображений клеток, их предварительной классификации, архивирования и дистанционного просмотра. При этом ICSH рассматривает цифровой анализ морфологии клеток крови не как полную замену экспертной морфологической оценки, а как инструмент стандартизации и оптимизации лабораторного рабочего процесса, требующий валидации результатов квалифицированным специалистом, особенно при наличии патологических, редких или морфологически неоднозначных клеток [5]. Данный подход согласуется и с рекомендациями ICSH по стандартизации номенклатуры и градации морфологических признаков клеток периферической крови, где акцент сделан на необходимости единообразного описания морфологических изменений, воспроизводимости терминологии и сохранении роли экспертной микроскопической оценки при интерпретации патологических клеточных форм [2]. Следовательно, автоматическая преклассификация клеток должна рассматриваться как этап предварительного анализа, тогда как окончательная диагностическая интерпретация, особенно в отношении бластных клеток, остается зоной ответственности врача-морфолога.

Полученный в рамках настоящего исследования опыт работы на Mindray MC-80 позволяет также отметить, что данная система цифрового анализа морфологии клеток крови может рассматриваться как инструмент повышения эффективности лабораторного процесса: он позволяет быстро отобрать и представить для просмотра клетки, подозрительные

на бласты, ускорить анализ большого числа мазков, облегчить архивирование изображений и обеспечить более стандартизированный формат экспертной валидации. Практическая значимость цифрового анализа морфологии клеток крови также подтверждается опытом European LeukemiaNet WP10, где цифровые изображения и виртуальная микроскопия использовались для обучения, внешней оценки качества и гармонизации цитоморфологической диагностики. В этой работе было показано, что цифровой анализ морфологии клеток может улучшать сопоставимость морфологической интерпретации между специалистами и создавать основу для стандартизированного обучения и консультаций, однако ее клиническая ценность реализуется именно при сочетании цифровой платформы с экспертной оценкой специалиста [17].

Ограничением настоящего исследования является включение преимущественно образцов с уже выявленными бластами в периферической крови, что не позволяет в полной мере оценить специфичность анализатора в популяции пациентов без бластемии и частоту ложноположительной преклассификации при реактивных изменениях лейкоцитов. Кроме того, анализ проводился на одном типе анализатора и в условиях одной лаборатории, что ограничивает переносимость результатов на другие лабораторные условия, варианты окрашивания и протоколы приготовления мазков. Перспективным направлением дальнейших исследований является оценка диагностической чувствительности и специфичности Mindray MC-80 в более широкой выборке, включающей пациентов без бластов, реактивные изменения крови, редкие патологические клетки, а также сравнение автоматической преклассификации до и после врачебной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования следует интерпретировать в пользу применения Mindray MC-80 в формате цифровой преклассификации с обязательной врачебной верификацией. Выявленное систематическое завышение количества бластов анализатором не противоречит рекомендуемой модели использования цифрового анализа морфологии, поскольку автоматический результат не предназначен для изолированного заключения. Напротив, при скрининговом сценарии такая особенность может повышать вероятность направления подозрительных клеток на экспертный пересмотр. Однако при использовании результата для точного количественного подсчета, мониторинга динамики заболевания или принятия решений вблизи диагностических порогов выявленные расхождения приобретают клиническую значимость и требуют обязательной коррекции врачом-морфологом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Khoury JD, Solary E, Abala O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
2. Palmer L, Briggs C, McFadden S, et al. ICSH recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features. *Int J Lab Hematology*. 2015;37(3):287–303. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12327>
3. Fuentes-Arderiu X, Dot-Bach D. Measurement uncertainty in manual differential leukocyte counting. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2009;47(1). <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.014>
4. Matek C, Krappe S, Münzenmayer C, et al. Highly accurate differentiation of bone marrow cell morphologies using deep neural networks on a large image data set. *Blood*. 2021;138(20):1917–1927. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010568>
5. Kratz A, Lee S, Zini G, et al. Digital morphology analyzers in hematology: ICSH review and recommendations. *Int J Lab Hematology*. 2019;41(4):437–447. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13042>
6. Fan BE, Yong BSJ, Li R, et al. From microscope to micropixels: A rapid review of artificial intelligence for the peripheral blood film. *Blood Reviews*. 2024;64:101144. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101144>
7. Kim H, Hur M, d'Onofrio G, Zini G. Real-World Application of Digital Morphology Analyzers: Practical Issues and Challenges in Clinical Laboratories. *Diagnostics*. 2025;15(6):677. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15060677>
8. El Alaoui Y, Elomri A, Qaraqe M, et al. A Review of Artificial Intelligence Applications in Hematology Management: Current Practices and Future Prospects. *J Med Internet Res*. 2022;24(7):e36490. <https://doi.org/10.2196/36490>
9. Shen D, Wu G, Suk HI. Deep Learning in Medical Image Analysis. *Annu Rev Biomed Eng*. 2017;19(1):221–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044442>
10. Ye X, Fang L, Chen Y, et al. Performance comparison of two automated digital morphology analyzers for leukocyte differential in patients with malignant hematological diseases: Mindray MC-80 and Sysmex DI-60. *Int J Lab Hematology*. 2024;46(3):457–465. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14227>

11. Zhao Y, Diao Y, Zheng J, et al. Performance evaluation of the digital morphology analyser Sysmex DI-60 for white blood cell differentials in abnormal samples. *Sci Rep*. 2024;14(1):14344. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65427-0>
12. Asghar R, Kumar S, Shaikat A, Hynds P. Classification of white blood cells (leucocytes) from blood smear imagery using machine and deep learning models: A global scoping review. Rajaraman S, editor. *PLoS ONE*. 2024;19(6):e0292026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292026>
13. Deltadahl S, Gilbey J, Van Laer C, et al. Deep generative classification of blood cell morphology. *Nat Mach Intell*. 2025;7(11):1791–1803. <https://doi.org/10.1038/s42256-025-01122-7>
14. Xu W, Jiang H, Zhang J, et al. Evaluating AI in leukocyte classification: performance of the AI system against 15 morphology experts. *NPJ Digit Med*. 2026;9(1):460. <https://doi.org/10.1038/s41746-026-02601-w>
15. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377. doi:10.1182/blood.2022016867
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–1228. doi:10.1182/blood.2022015850
17. Khongjaroensakun N, Chaothai N, Chamchomdao L, et al. White blood cell differentials performance of a new automated digital cell morphology analyzer: Mindray MC-80. *Int J Lab Hematol*. 2023;45(5):691–699. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14119>
18. Merino A, Laguna J, Rodríguez-García M, et al. Performance of the new MC-80 automated digital cell morphology analyser in detection of normal and abnormal blood cells: Comparison with the CellaVision DM9600. *Int J Lab Hematol*. 2024;46(1):72–82. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14178>
19. Zini G, Barbagallo O, Scavone F, Béné MC. Digital morphology in hematology diagnosis and education: The experience of the European LeukemiaNet WP10. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(1):37–44. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13908>

Информация об авторах:

Медетова Дина Муратовна – студент, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID 0009-0003-1047-8905;

Карпова Юлия Исмаиловна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID 0000-0003-2756-0334;

Власов Владимир Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID 0000-0003-0530-0929;

Ковалева Дарья Дмитриевна – аспирант кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID 0000-0002-6236-4526;

Черныш Наталия Юрьевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID 0000-0002-3800-2680;

Миролюбова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID 0000-0001-5776-7809;

Вавилова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID 0000-0001-8537-3639.

Вклад авторов:

Карпова Ю. И., Черныш Н. Ю., Миролюбова Ю. В., Вавилова Т. В. – разработка концепции и дизайна исследования; Медетова Д. М., Карпова Ю. И., Власов В. С., Ковалева Д. Д., Черныш Н. Ю., Миролюбова Ю. В., Вавилова Т. В. – анализ и интерпретация полученных данных; Медетова Д. М., Карпова Ю. И., Власов В. С., Ковалева Д. Д., Черныш Н. Ю., Миролюбова Ю. В., Вавилова Т. В. – написание рукописи.

Authors information:

Dina M. Medetova, Student, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ORCID 0009-0003-1047-8905;

Yulia I. Karpova, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor, Laboratory Medicine and Clinics Department, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ORCID 0000-0003-2756-0334;

Vladimir S. Vlasov, MD, PhD, Assistant, Laboratory Medicine and Clinics Department, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ORCID 0000-0003-0530-0929;

Darya D. Kovaleva, Graduate student, Laboratory Medicine and Clinics Department, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ORCID 0000-0002-6236-4526;

Natalia Yu. Chernysh, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor, Laboratory Medicine and Clinics Department, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ORCID 0000-0002-3800-2680;

Yulia V. Mirolubova, MD, PhD, Assistant, Laboratory Medicine and Clinics Department, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ORCID 0000-0001-5776-7809;

Tatyana V. Vavilova, MD, DSc, Professor, Head, Laboratory Medicine and Clinics Department, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, ORCID 0000-0001-8537-3639.

Contribution of the authors:

Karpova Yu. I., Chernysh N. Yu., Mirolubova Yu. V., Vavilova T. V. – concept development and study design;

Medetova D. M., Karpova Yu. I., Vlasov V. S., Kovaleva D. D., Chernysh N. Yu., Mirolyubova Yu. V., Vavilova T. V. – obtained data analysis and interpretation; Medetova D. M., Karpova Yu. I., Vlasov V. S., Kovaleva D. D., Chernysh N. Yu., Mirolyubova Yu. V., Vavilova T. V. – publication's text writing.

Поступила в редакцию / Received: 06.07.2026

Принята к публикации / Accepted: 10.08.2026

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 576.3:57.085

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-399-414>

Клеточное старение и технологии иммортализации в трансляционной медицине: от фундаментальных механизмов к терапевтическим платформам

А. С. Цыпилева¹, Д. Д. Флорен¹, П. М. Докшин^{1,2}, А. Б. Малашичева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

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

Контактная информация:

Цыпилева Алина Сергеевна,

ИНЦ РАН,

Тихорецкий пр., д. 4, Санкт-Петербург, Россия, 194064.

E-mail: alinatcypileva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Первичные клеточные культуры являются неотъемлемой частью фундаментальных исследований современной клеточной биологии. Их ценность обусловлена максимальным приближением к условиям *in vivo*, что повышает достоверность получаемых результатов. Однако широкое применение первичных клеток *in vitro* ограничено их естественным пролиферативным потенциалом – клеточным старением (сенесценцией), что создает сложности для проведения долгосрочных и воспроизводимых исследований. Сенесценция представляет собой сложный многокомпонентный ответ клетки на различные стимулы. В связи с этим выделяют репликативное и онкоген-индуцированное старение, а также преждевременное старение, вызванное стрессом. Каждый из этих типов сенесценции имеет уникальные признаки, изучение которых позволяет понять, как преодолеть пролиферативный барьер клетки путем иммортализации. Классические методы иммортализации, такие как экспрессия каталитической субъединицы теломеразы (TERT), использование вирусных онкогенов (SV40 Large T-антиген, HPV16 E6/E7) и протоонкогенов, несмотря на свою эффективность, имеют ряд ограничений, включая риск онкогенной трансформации и изменение исходного фенотипа клетки. В связи с этим набирают популярность современные методы условной (обратимой) иммортализации, использование неинтегрирующихся систем и комбинированных методов, которые позволяют сохранить высокий пролиферативный потенциал клеток, обеспечивая при этом максимальное сходство с первичными клетками. В данном обзоре литературы систематизированы современные представления о видах клеточной сенесценции. Подробно рассмотрены основные и вспомогательные методы иммортализации, их преимущества и недостатки. Дается характеристика современных иммортализованных клеточных линий с учетом их фенотипической стабильности и перспектив применения в регенеративной медицине, тканевой инженерии, 3D-культивировании и доклинической фармакологии. В работе проанализированы данные, преимущественно опубликованные в течение последних 15 лет.

Ключевые слова: доклинические модели, иммортализация клеток, каталитическая субъединица теломеразы, клеточное старение, секреторный фенотип, сенесценция, трансляционная медицина, условная иммортализация

Для цитирования: Цыпилева А. С., Флорен Д. Д., Докшин П. М., Малашичева А. Б. Клеточное старение и технологии иммортализации в трансляционной медицине: от фундаментальных механизмов к терапевтическим платформам. *Трансляционная медицина*. 2026;13(4):399–414. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-399-414>; <https://elibrary.ru/ypwcom>

Cellular senescence and immortalization technologies in translational medicine: from fundamental mechanisms to therapeutic platforms

Alina S. Tsypileva¹, Daria D. Floren¹, Pavel M. Docshin^{1,2}, Anna B. Malashicheva¹

¹ Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

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

Corresponding author:

Alina S. Tsypileva,
INC RAS,
4 Tikhoretsky Prospekt, St. Petersburg, Russia, 194064.
E-mail: alinatcypileva@mail.ru

ABSTRACT

Primary cell cultures are an indispensable tool in fundamental research within modern cell biology. Their value lies in their close physiological resemblance to in vivo conditions, which significantly enhances the reliability and translational relevance of experimental data. However, the broad application of primary cells in vitro is constrained by their finite proliferative capacity, culminating in cellular senescence, which poses substantial challenges for long-term and highly reproducible studies. Cellular senescence represents a complex, multifaceted cellular response to diverse stimuli. Consequently, it is broadly classified into replicative senescence, oncogene-induced senescence (OIS), and stress-induced premature senescence. Each of these senescence modalities exhibits distinct molecular signatures, and elucidating these features is crucial for understanding how to bypass the cellular proliferative barrier through immortalization. Classical immortalization strategies, such as the ectopic expression of the telomerase catalytic subunit (TERT) or the introduction of viral oncogenes (e.g., SV40 Large T-antigen, HPV16 E6/E7) and proto-oncogenes, are highly effective but carry significant limitations. These include the inherent risk of oncogenic transformation and the alteration of the native cellular phenotype. Consequently, contemporary approaches such as conditional immortalization, non-integrating delivery systems, and combinatorial strategies are gaining prominence. These methods aim to sustain a high proliferative potential while preserving maximal phenotypic fidelity to the original primary cells. This review systematizes current knowledge regarding the distinct modalities of cellular senescence. It provides a comprehensive analysis of both primary and auxiliary immortalization techniques, critically evaluating their respective advantages and limitations. Furthermore, it characterizes contemporary immortalized cell lines with a specific focus on their phenotypic stability and translational potential in regenerative medicine, tissue engineering, 3D cell culture models, and preclinical pharmacology. The analysis presented herein is primarily based on data published within the last 15 years.

Keywords: cellular senescence, conditional immortalization, hTERT, preclinical models, senescence-associated secretory phenotype (SASP), translational medicine

For citation: Tsypileva AS, Floren DD, Docshin PM, Malashicheva AB. Cellular senescence and immortalization technologies in translational medicine: from fundamental mechanisms to therapeutic platforms. *Translational Medicine*. 2026;13(4):399–414. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2026-13-4-399-414>; <https://elibrary.ru/ypwcom>

Список сокращений: МСК – мезенхимные стромальные клетки, hTERT – каталитическая субъединица теломеразы человека, SV40T – большой Т-антиген вируса SV40.

Развитие регенеративной медицины и клеточной терапии ограничено конечным репликативным потенциалом первичных клеток. Решение данной проблемы требует рассмотрения клеточного старения как динамического, многоэтапного процесса, а не как абсолютного барьера. Благодаря такому подходу методы иммортализации эволюционировали от использования вирусных онкогенов до разработки условно обратимых систем, что способствовало развитию стабильных клеточных платформ. Такие модели характеризуются минимизированными рисками генетических аберраций и опухолевой трансформации, что делает их перспективными кандидатами для доклинических и клинических испытаний.

Несмотря на эти достижения, исследования клеточного старения, современных методов иммортализации и требований безопасности используемых иммортализованных клеточных линий часто развиваются изолированно. Данный обзор литературы связывает эти направления воедино, последовательно описывая путь от базовых механизмов старения до создания реальных клеточных линий, используемых в регенеративной медицине, тканевой инженерии и доклинической фармакологии.

1. СТАРЕНИЕ КЛЕТОК

1.1. Типы клеточного старения

Главным ограничением использования первичных культур является клеточное старение, в которое они вступают после фиксированного числа удвоений популяции (40–60 делений), называемого пределом Хейфлика [3]. Стареющие клетки теряют способность к пролиферации, но сохраняют жизнеспособность, изменяя при этом свои метаболические программы [1]. К последствиям этих изменений относятся: остановка роста, переход к секреторному фенотипу, ассоциированному со старением (SASP), изменение экспрессии генов, ремоделирование хроматина и, как следствие, дисфункция тканей [4, 5]. Помимо репликативного старения, вызванного естественными причинами, а именно укорочением длины теломер, выделяют еще несколько типов старения, в частности: старение, вызванное гиперактивацией онкогенов или инактивацией онкосупрессоров, а также преждевременное старение, индуцированное стрессом [6].

Характерным признаком всех типов клеточного старения является секреторный фенотип, ассоциированный со старением, который приводит к на-

рушениям на тканевом и органном уровнях за счет способности стареющих клеток распространять свое влияние на близлежащие клетки [7]. Секреторный фенотип, ассоциированный со старением, имеет многокомпонентный состав, который может меняться в зависимости от типа клеток. В него входят: белки (интерлейкины, цитокины, факторы роста), липиды, внеклеточные везикулы и некодирующие нуклеиновые кислоты [8]. Компоненты секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, могут оказывать как отрицательное, так и положительное воздействие, например, увеличение секреции интерлейкина-6 (IL-6) способствует переходу предопухолевых клеток в сенесцентное состояние и их удалению за счет привлечения клеток иммунной системы [9]. Однако при воздействии на опухолевые клетки молочной железы IL-6 индуцирует эпителио-мезенхимный переход, что усиливает миграцию клеток и способствует росту опухоли и метастазированию [10]. Трансформирующий фактор роста TGF- β способствует усиленному распространению сенесцентного состояния на соседние клетки за счет активации ингибиторов циклин-зависимых киназ p15^{INK4b} и p21, что препятствует росту опухолей [11]. На поздних стадиях злокачественных новообразований TGF- β стимулирует метастазирование, а также ингибирует активность макрофагов и нейтрофилов, что способствует уклонению опухоли от иммунного ответа [12].

Таким образом, секреторный фенотип, ассоциированный со старением, может оказывать различное влияние на судьбу клетки и может выполнять как защитные, так и патогенные функции. Одной из предполагаемых причин такой двойственности является длительность воздействия секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, на клетки: постоянное присутствие его компонентов приводит к развитию заболеваний, тогда как кратковременное влияние активирует защитные функции, предотвращающие опухолевую трансформацию клеток. Еще одним важным фактором является взаимодействие компонентов секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, друг с другом и влияние его различных концентраций на окружающие клетки. Дальнейшее изучение компонентов секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, необходимо для понимания механизмов старения и разработки методов лечения, направленных на модуляцию активности секреторного фенотипа, ассоциированного со старением, в опухолях [8, 13]. Одним из перспективных направлений исследований является изучение действия сенотерапевтических препаратов, избирательно уничтожающих стареющие клетки (сенолитики) или фармакологически подавляющих

секреторный фенотип, ассоциированный со старением (сеноморфики), без физического уничтожения клеток, что препятствует развитию заболеваний [14]. Активно проводятся клинические испытания сенотерапевтических стратегий для различных возрастных патологий, позволяющие оценить долгосрочную безопасность применения препаратов [15].

1.2. Механизмы инициации клеточного старения

Репликативное старение – это многоэтапный процесс, завершающийся необратимой остановкой клеточного цикла. Однако до достижения терминальной стадии происходят многократные кратковременные остановки, вызванные повреждениями ДНК и усиливающие нестабильность генома [16]. Хотя главным сигналом к сенесценции считается критическое укорочение теломера, точное пороговое значение, запускающее этот процесс, остается неизвестным. Это позволяет предположить участие дополнительных компонентов, необходимых для инициации репликативного старения [17].

Онкоген-индуцированная сенесценция (OIS) может происходить *in vitro* на ранних пассажах, выступая в качестве защитного механизма, который запускает остановку клеточного цикла, тем самым предотвращая онкогенную трансформацию клеток [18]. Запуск данного типа старения может осуществляться за счет гиперактивации онкогенов (например, *RAS*, *BRAF*, *MYC*, *AKT*), которые индуцируют ответ на повреждение ДНК (DDR) и окислительный стресс. Эти реакции, независимо от типа онкогена, запускают остановку клеточного цикла через активацию сигнального пути p53/p21, обеспечивающего потенциально обратимую остановку, и p16/pRb, закрепляющего необратимость сенесценции [19]. Отличительной особенностью данного типа сенесценции является образование четких гетерохроматиновых фокусов, ассоциированных со старением (SAHF), представляющих собой плотные гетерохроматиновые структуры в ядрах стареющих клеток. Усиленная конденсация гетерохроматина снижает активность ответа на повреждение ДНК, тем самым блокируя апоптоз, что может способствовать злокачественной трансформации клеток [20].

Преждевременное старение, вызванное стрессом (SISP), в отличие от онкоген-индуцированной сенесценции, может развиваться не только за счет внутренних стимулов, но и внешних, к которым относятся: воздействие химиотерапевтических препаратов, ионизирующего и ультрафиолетового излучения, митохондриальная дисфункция и воспаление [21]. Данный тип старения не зависит от длины теломера

и может наблюдаться при сохранности их длины. Влияние митохондриальной дисфункции на активацию процессов старения было выявлено на фибробластах человека. Источником запуска старения оказалось снижение соотношения $NAD^+/NADH$, впоследствии приводящее к активации АМФК и p53. Примечательной особенностью этого типа стрессорного воздействия является отсутствие сигнального пути IL-1, играющего важную роль при репликативном и онкоген-индуцированном старении [22]. Воздействие таких химиотерапевтических препаратов, как доксорубин, темозоломид, цисплатин, инициирует процесс сенесценции. Так, доксорубин при обработке клеточных линий рака молочной железы индуцировал старение за счет образования двухцепочечных разрывов ДНК в результате ингибирования фермента топоизомеразы II. Однако было показано, что эта сенесценция носит обратимый характер, вследствие чего опухолевые клетки способны выходить из состояния сенесценции и возобновлять пролиферацию [23]. Этот вывод позволил предположить, что для терапии опухолей целесообразно использовать комбинированные методики, включающие препараты, индуцирующие сенесценцию, и сенолитики – средства, способствующие уничтожению сенесцентных клеток [24]. Действие темозоломида вызывает старение клеток глиобластомы за счет образования O^6 -метилгуанина. Такое нарушение приводит к двухцепочечным разрывам ДНК, появление которых запускает ответ на повреждение ДНК [25, 26]. Физическим фактором инициации старения является ионизирующее излучение, дозозависимый эффект которого продемонстрирован на фибробластах крысы и человека *in vitro* [27]. Ультрафиолетовое излучение также индуцирует сенесценцию у фибробластов человека, одним из механизмов этого процесса служит снижение экспрессии *DNMT1*, приводящее к гипометилированию и активации p53 [28].

Несмотря на различия в механизмах инициации старения, основными триггерами для всех типов сенесценции являются повреждение ДНК и активация сигнальных путей p53/p21^{CIP1}, p16INK4a/pRb, обеспечивающих остановку клеточного цикла [6].

1.3. Морфологические особенности стареющих клеток

Клеточное старение – это сложный процесс, для идентификации которого не существует единого универсального маркера. Выявление клеток, вступивших в состояние сенесценции, опирается на комплекс признаков: как молекулярных, о которых говорилось выше, так и морфологических, играющих важную роль в первичной диагностике клеточного старения.

Фенотипическим проявлением клеточного старения является увеличение и уплощение формы клетки *in vitro*, что отражает нарушение клеточного гомеостаза [29]. Еще одним признаком, отличающим стареющие клетки от пролиферирующих, служит увеличение размеров ядра и изменение плотности хроматина, которое оценивается по интенсивности флуоресценции при окрашивании DAPI [30]. Уоллис и коллеги предложили метод фенотипического профилирования для идентификации сенесцентных клеток, основанный на 62 морфологических признаках. Однако данный подход рассматривается лишь как инструмент первичного скрининга стареющих клеток, поскольку артефакты окрашивания и тканеспецифичные особенности снижают его надежность. Достоверная оценка состояния клеток требует комбинированного использования как морфологических, так и молекулярных маркеров [31].

2. ИММОРТАЛИЗАЦИЯ

2.1. Методы immortalization

Иммортализация является неотъемлемой частью современных исследований, проводимых на клеточных линиях. Этот метод позволяет создать клеточные линии, способные к неограниченной пролиферации *in vitro*, что дает существенное преимущество при проведении долгосрочных экспериментов. В настоящее время выделяют три основных способа immortalization: экспрессия каталитической субъединицы теломеразы (hTERT), вирус-индуцированная immortalization и экспрессия протоонкогенов [2, 32].

Экспрессия каталитической субъединицы теломеразы является наиболее безопасным методом immortalization, так как она не индуцирует опухолевую трансформацию клеток, сохраняет геномную стабильность и функциональную активность в условиях длительного культивирования. Принцип работы данного метода заключается в поддержании длины теломера, что способствует преодолению репликативного барьера клетки [33]. Однако этот способ не является универсальным для всех типов клеток. Так, фибробласты, эндотелиальные клетки, стромальные стволовые клетки (ССК) легко подвергаются immortalization при экспрессии одного лишь hTERT [34], в отличие от эпителиальных клеток, для которых используются комбинированные стратегии, поскольку экспрессия исключительно hTERT оказывается недостаточной для преодоления предела Хейфлика. Основная сложность immortalization эпителиальных клеток заключается в наличии у них дополнительного барьера старения, связанного с накоплением p16^{INK4A} в процессе пассажирования, что приводит к активации супрессора опухолей pRb и последующей остановке клеточного цикла [35].

Тем не менее, этот подход оказался успешным для широкого спектра первичных клеток человека, например, при immortalization ССК. Способность МСК дифференцироваться в различные типы клеток, а также их иммуномодулирующие свойства делают их перспективными кандидатами для применения в области регенеративной медицины [36]. Так, immortalized МСК способны секретировать внеклеточные везикулы, обладающие терапевтическим потенциалом для восстановления пигментного эпителия сетчатки [37]. Кроме того, генетически модифицированные МСК, экспрессирующие hTERT, применяются в качестве клеточных биосенсоров для мониторинга внеклеточной концентрации глюкозы [38].

Иммортализованные эктопической экспрессией hTERT эндотелиальные клетки сосудистого сплетения человека (iHCPEnC) показывают высокую физиологическую релевантность и низкий риск онкогенной трансформации, в результате чего являются перспективным источником для моделирования гематоликторного барьера, изучения транспорта веществ и проницаемости, а также взаимодействия эндотелия с эпителием [39]. Успешное использование каталитической субъединицы теломеразы при immortalization также наблюдалось на первичных фибробластах человека, кариотип которых даже на 55-м пассаже имел нормальный диплоидный набор хромосом [40].

Были получены эффективно immortalized эпителиальные клетки слизистой оболочки ротовой полости свиньи (hTERT-POMEC), которые культивировались на протяжении 150 пассажей, в то время как первичные POMEC подвергались сенесценции после 12-го пассажа. У hTERT-POMEC на 100-м пассаже не было обнаружено хромосомных аномалий и онкогенной трансформации [41].

Иммортализованная клеточная линия себоцитов человека (XL-i-20) была получена с использованием hTERT. Клетки полученной линии сохраняли строение первичных себоцитов и функцию секреции кожного сала (себума), а также способствовали созданию органоидов сальных желез. Эти органоиды могут стать ценной моделью для изучения особенностей сальных желез и влияния различных дерматологических веществ на выработку кожного сала [42].

Данным методом была получена линия гранулезных клеток яичника мыши (IMG-A1). Клетки полученной линии стабильно экспрессировали hTERT и сохраняли постоянную длину теломера на протяжении 40 пассажей. Строение, соответствующее неimmortalized фолликулярным клеткам, наблюдалось на протяжении 90 пассажей.

Однако явным недостатком данной линии является ее переход к тетраплоидности на ранних этапах пассажирования [43]. Важно отметить, что тетраплоидность рассматривается как промежуточное состояние на пути к злокачественной трансформации. Тетраплоидные клетки обладают доказанным опухолевым и метастатическим потенциалом *in vivo*, что ограничивает их использование в терапевтических целях [44, 45]. В случае использования immortalized клеточных линий с нестабильным кариотипом необходим его регулярный контроль с помощью методов G-бэндинга или сравнительной геномной гибридизации (aCGH).

Примером immortalization, индуцированной вирусной трансдукцией, может служить использование вируса SV40 или вируса папилломы человека (HPV16). Эта стратегия основывается на ингибировании опухолевых супрессоров p53 и pRb, что впоследствии вызывает блокирование клеточного старения. Так, SV40 Large T-антиген (LT) связывается с комплексом pRb-E2F, способствуя формированию комплекса pRb-LT и разрыву связей с E2F. Это снимает блок транскрипции и запускает клеточное деление. При связывании LT с p53 осуществляется ингибирование апоптоза [46]. При использовании HPV16 задействуется онкопротеин E6, который ускоряет протеасомную деградацию p53, и E7, отвечающий за переход клетки в S-фазу клеточного цикла [32]. Несмотря на эффективность данной стратегии, ее применение без комбинирования с другими методами весьма ограничено из-за повышенных рисков геномной нестабильности и онкогенной трансформации. Это препятствует использованию таких клеточных линий в клинических испытаниях и терапии [47].

Экспрессия транскрипционных факторов и про-онкогенов, таких как c-Myc и Bmi1, также является одним из основных способов immortalization. Сверхэкспрессия c-Myc способствует интенсивной пролиферации ССК роговицы человека (c-Myc-imCSC), обладающих МСК-подобными свойствами, за счет инактивации pRb и подавления активности p53. Однако при этом отмечалось снижение дифференцировочного потенциала в адипогенном направлении [48, 49]. Использование c-Myc весьма ограничено из-за высокого риска злокачественной трансформации и накопления мутаций в клетках [50]. Сверхэкспрессия гена *Bmi1*, ингибирующего активность генов-супрессоров *p16^{INK4a}* и *p14ARF* и тем самым обеспечивающего активацию клеточного цикла, позволила получить линию самообновляющихся эритробластов человека – iSREs, которая может рассматриваться как перспективный источник недостающего донорского материала [51].

Таким образом, выбор метода immortalization является стратегическим и зависит от конечной цели: для фундаментальных исследований *in vitro* часто достаточно простых методов (hTERT), тогда как для трансляционных задач *in vivo* необходим переход к более сложным, регулируемым и безопасным системам.

2.2. Вспомогательные стратегии методов immortalization

Таким образом, у каждого метода есть свой перечень ограничений, часть которых стало возможным регулировать с помощью параллельного применения двух стратегий: разработки условных методов immortalization, строгого контроля редактирования генома, внедрения систем безопасности и использования неинтегрирующихся систем immortalization.

Комбинация двух методов immortalization способствует преодолению ограничений у некоторых типов клеток. Так, одновременное применение hTERT и вирус-индуцированной immortalization позволяет поддерживать длину теломера и активировать клеточный цикл, что облегчает получение стабильных immortalized линий [52]. При экспрессии только hTERT в остеобластах лошади фиксировалась остановка пролиферативной активности после 13 суток культивирования, что наблюдалось и в их первичном аналоге. Однако при совместном введении hTERT и SV40 была получена immortalized линия остеобластов лошади (iOB), сохраняющая исходный фенотип, способность к минерализации и высокий уровень активности щелочной фосфатазы на протяжении длительного срока культивирования [53]. Еще одним примером комбинирования методов является использование hTERT и термочувствительного мутанта SV40T, что позволило создать условно immortalized первичные эпителиальные клетки проксимальных канальцев почки (ciPTEC). Данная клеточная модель применяется для разработки биоискусственной почки в терапии почечной недостаточности [54].

Immortalized клеточные линии активно изучаются для применения в регенеративной медицине, но непредсказуемость их поведения *in vivo* ограничивает их использование в клинических испытаниях [55]. В связи с этим были разработаны методы условной immortalization. Обратимая immortalization позволяет остановить пролиферацию клеток после получения их необходимого количества, тем самым обезопасив их использование в регенеративной медицине за счет сокращения накопления мутаций и риска злокачественной трансформации [56]. Способы условной immortalization включают

контроль активности факторов immortalization с помощью малых молекул, термочувствительные системы и рекомбиназные системы Cre/LoxP.

Тетрациклиновые системы представлены Tet-On (тетрациклин-индуцируемые) и Tet-Off (тетрациклин-репрессируемые) разновидностями. Для успешной обратимой immortalization нормальных эпидермальных кератиноцитов человека (NHEK) использовали ген *SV40T* с промотором Tet-Off: при добавлении в культуру тетрациклина или доксициклина подавлялась экспрессия *SV40T* [57]. Однако существуют данные, указывающие на ограничения клинического применения системы Tet-Off в терапевтических целях [56]. Tet-On запускает immortalization при добавлении в среду тетрациклина: при удалении его из среды клетки возвращаются к функциональному состоянию, сравнимому с первичным образцом. Так, с использованием лентивируса HBLV-TetOn-SV40Tag-PURO была успешно проведена обратимая immortalization первичных обонятельных обкладочных клеток крысы (OECs) — одного из наиболее перспективных типов клеток для терапии травм спинного мозга [58].

Использование системы Cre/loxP снижает вероятность возникновения хромосомных аномалий за счет фланкирования трансгенов сайтами loxP при встраивании в геном и возможности эксцизии (вырезания) данного участка по сайтам loxP под действием Cre-рекомбиназы. Данная стратегия была применена для условной immortalization человеческих β -клеток поджелудочной железы (EndoC- β H2) посредством внедрения лентивирусного вектора, содержащего SV40LT и hTERT, фланкированного loxP-сайтами в области длинных концевых повторов. Экспрессия Cre-рекомбиназы приводила к делеции участка трансгена, в результате чего наблюдались остановка клеточного цикла и усиление выработки инсулина. Несмотря на преимущества данного метода, в EndoC- β H2 наблюдались нарушения кариотипа, что ограничивает его применение в терапии [59]. immortalized клеточные линии, имеющие хромосомные перестройки, представляют значительные риски онкогенеза при трансплантации, несмотря на возможность эксцизии immortalizing агента. Одним из способов минимизации рисков вставочного мутагенеза при immortalization является использование технологии CRISPR/Cas9 для направленного встраивания immortalizing кассеты в стабильные области генома [60]. Несмотря на высокую эффективность и точность данного метода, регулярный мониторинг кариотипа полученных клеточных линий, включающий G-бэндинг и aCGH, является обязательным для клеток, предназначенных

для применения *in vivo* [61]. Еще одним методом увеличения безопасности клеточной терапии является внедрение «суицидных генов», обеспечивающих контролируемое уничтожение клеток *in vivo* [62, 63].

Развивающимся направлением immortalization является использование неинтегрирующихся систем, которые позволяют продлить репликативный потенциал клеток без встраивания чужеродной ДНК в геном. Примерами использования неинтегрирующихся систем служат эписомальные векторы, вирус Сендай и мРНК-технологии. Несомненным преимуществом данных методов является снижение рисков онкогенной трансформации и геномной нестабильности, а также возможность полного удаления immortalizing фактора со временем [64–66].

Векторы на основе РНК-вируса Сендай (SeV) демонстрируют высокую эффективность переноса генов, которые экспрессируются в цитоплазме клеток, не проникая в ядро и не интегрируясь в хромосомы, при этом сохраняя физиологическую адекватность выбранного типа клеток [67]. С помощью векторов на основе SeV, кодирующих hTERT, BMI1, SV40T, была получена immortalized линия стромальных клеток яичника человека, изолированных из маточных труб и эндометриомы. Полученные линии демонстрировали устойчивую пролиферацию и культивировались свыше 25 пассажей в отличие от не immortalized контрольной линии, признаки старения которой наблюдались через 5 пассажей. Однако в immortalized линиях из эндометриомы наблюдались значительные изменения генотипа, что делает их перспективной моделью для изучения влияния стромального микроокружения. Между тем immortalization эпителиальных клеток в данных условиях провести не удалось, что свидетельствует о недостаточности описываемого метода для некоторых типов клеток [68].

мРНК-технологии перспективны с точки зрения безопасности, однако в настоящий момент их эффективность в контексте долгосрочной immortalization клеточных линий остается ограниченной. Так, при доставке модифицированной мРНК, кодирующей теломеразу человека, в фибробласты и миобласты человека наблюдалось временное увеличение пролиферативной активности. Рамунас и коллеги выяснили, что эффект носит дозозависимый характер: трехкратное введение препарата через заданные временные интервалы увеличивало число популяционных удвоений при каждом последующем введении. Трижды обработанные фибробласты продолжали делиться в течение 28 популяционных удвоений, в то время как миобласты не демонстрировали столь выраженного ответа, увеличив свой пролиферативный потенциал

на 3,4 удвоения, что связано с повышенной активностью супрессора p16 в миобластах. Данный подход существенно снижает риск накопления мутаций, а благодаря транзientной экспрессии мРНК TERT в клетках со временем восстанавливаются маркеры старения, делая их фенотип неотличимым от необработанных аналогов [69]. Однако остается неясным, как клетки будут реагировать на многократное введение модифицированной мРНК TERT и повлияет ли это на риск их злокачественной трансформации.

Рассмотренные методы иммортализации схематично представлены на рисунке, при этом каждый из них обладает своими преимуществами. Комбинированные конструкции, включающие введение каталитической субъединицы теломеразы (hTERT) и вирусных онкогенов (SV40T или HPV16 E6/E7), позволяют обойти как теломерный, так и метаболический барьеры старения, что необходимо в случаях, когда применения одного метода недостаточно. Системы условной иммортализации, такие как использование регулируемых промоторов (системы Tet-On/Tet-Off)

или ферментативное вырезание целевого гена с помощью Cre-рекомбиназы по фланкирующим сайтам loxP, значительно снижают риск возникновения геномной нестабильности. Неинтегрирующиеся векторные системы (на основе вируса Сендай или эписомальных плазмид) минимизируют риск инсерционного мутагенеза. Транзиторная доставка модифицированной мРНК, кодирующей TERT, позволяет временно обеспечить удлинение теломер без изменения структуры генома клетки-мишени.

2.3. Применение иммортализованных клеточных линий

Главным достоинством иммортализованных клеточных линий является преодоление репликативного предела, что, несомненно, позволяет продлить срок их культивирования и расширить возможности для масштабных исследований [79]. Иммортализованные клеточные линии активно используются в токсикологии, регенеративной медицине и тканевой инженерии (табл.) [47, 80, 81].

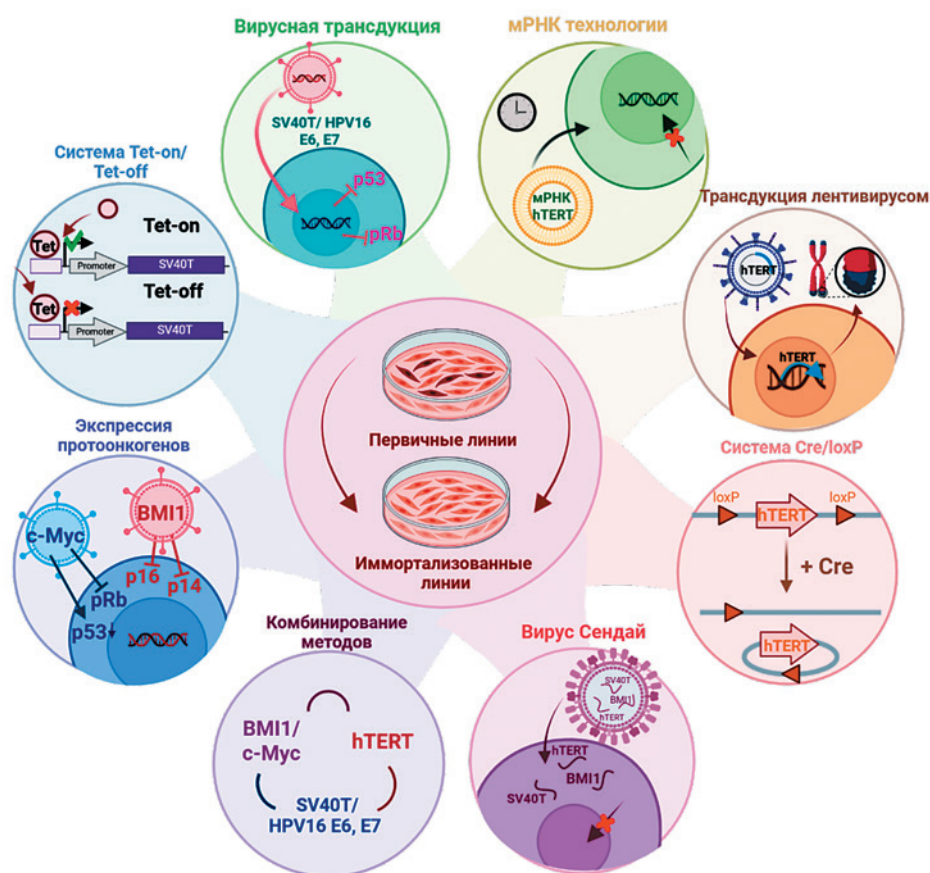


Рис. Современные методы получения иммортализованных клеточных линий

Fig. Modern methods for the establishment of immortalized cell lines

В онкологии эти модели применяются для скрининга лекарственных средств и оценки эффективности комбинированных терапевтических схем, которые являются стандартом современной клинической практики. Показательным примером служит иммортализованная линия лимфобластоидных клеток человека (LCL), полученная путем трансформации вирусом Эпштейна–Барр. Клетки LCL применяют для моделирования комбинированных схем фармакотерапии и изучения механизмов синергизма препаратов. Это, в свою очередь, позволяет более точно прогнозировать эффективность терапии на этапах доклинических исследований *in vivo* и клинических испытаний [73].

Помимо моделирования эффектов терапевтических препаратов использование иммортализованных клеточных линий рассматривается в качестве стратегии для применения в онкоиммунотерапии. Например, с помощью hTERT была получена иммортализованная линия эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVET-ERT). При вакцинации облученными клетками этой линии удалось подавить рост опухолей на 69 % при раке легкого и на 66 % при колоректальном раке у мышей, выживаемость которых значительно превышала результаты контрольной группы. Эти данные способствуют дальнейшему исследованию эндотелиальных вакцин в качестве терапевтического средства с противоопухолевой активностью [77].

Иммортализованные линии играют важную роль в регенеративной медицине, где они применяются для клеточной трансплантации с целью оценки терапевтического потенциала и изучения фундаментальных механизмов регенерации. Так, Амеори и коллеги провели исследование для выявления терапевтического потенциала условно иммортализованной линии нейральных стволовых клеток человека (SPC-01) после ее трансплантации в зону механической травмы спинного мозга у крыс. Введение SPC-01 способствовало улучшению двигательной и сенсорной функции, что было связано с их дифференцировкой в несколько типов нервных клеток. Кроме того, была зафиксирована высокая приживаемость трансплантируемых клеток. Перечисленные преимущества делают линию SPC-01 перспективным кандидатом для клинического применения в будущем [78].

Еще одним успешным примером иммортализации является получение двух клеточных линий из эпителиального корневого влагалища Хертвига крысы (HERS) – HERS-C2 и HERS-H1. Клетки HERS играют ключевую роль в развитии корня зуба. Линия HERS-C2 показала способность к дифференцировке в цементобласты, а клеточная линия HERS-H1 секретирует факторы, индуцирующие дифференцировку

в остеобластном направлении. Эти свойства в значительной степени воспроизводят функциональный профиль первичных клеток HERS, послуживших источником для их получения. В перспективе данные клеточные линии могут быть использованы для регенерации дентина, восстановления корня зуба, а также в качестве модели для изучения клеток HERS [75].

В области тканевой инженерии эффективно применяются различные методы иммортализации. Например, использование иммортализованных кератиноцитов мыши (iKera) продемонстрировало высокую эффективность при реэпителизации и заживлении кожных ран, что стимулирует их дальнейшее изучение для применения при лечении ожогов, гипертрофии рубцов и нарушений пигментации [74].

Также с помощью hTERT и SV40Tt (большие и малые t антигены вируса SV40) была создана иммортализованная клеточная линия миоэпителиальных клеток потовых желез человека (iEM), культивирующаяся в сфероидной системе. iEM демонстрирует значительное увеличение числа популяционных удвоений по сравнению с первичной культурой, однако имеет ограниченное число пассажей. Полученная клеточная линия может служить перспективной моделью для изучения механизмов потоотделения и терморегуляции, а также для исследования патогенеза гипогидроза и теплового удара [72].

Мансур и коллеги получили иммортализованные клеточные линии кератиноцитов губы, как от пациентов с несиндромальной расщелиной губы (PA-Ep/T), так и от здоровых доноров (19K-Ep/T), из которых они смогли получить функциональные 3D-модели, способные служить эффективными системами для изучения инфекционных процессов и скрининга дерматологических препаратов [71].

В гематологии иммортализация решает проблему дефицита донорской крови. Применение тетрациклин-индуцируемой системы экспрессии вирусных белков HPV16 E6/E7 позволило получить иммортализованную эритроидную клеточную линию человека (BEL-A), которая непрерывно культивировалась более 100 суток и эффективно дифференцировалась в ретикулоциты и эритроциты. Ключевым преимуществом эритроцитов, полученных из линии BEL-A, является отсутствие ядра, что, несомненно, снижает риски применения этой линии в клинической практике [76].

Путем экспрессии hTERT была получена иммортализованная клеточная линия вагинальных фибробластов человека (ihVF), сохраняющая профиль маркеров фибробластов и чувствительность к эстрогенам и прогестерону, что делает эту линию эффективной моделью для изучения гормональных изменений в репродуктивных исследованиях [82].

Таблица. Характеристика, методы получения и область применения современных immortalized клеточных линий**Table.** Characterization, generation methods, and applications of modern immortalized cell lines

№	Аббревиатура	Полное наименование линии	Методы immortalization и генетические факторы	Область применения и трансляционное значение	Источник литературы
1	iOB	Immortalized osteoblasts of horse	Совместная экспрессия hTERT и большого Т-антигена SV40 (SV40/LT)	Моделирование остеогенеза, оценка минерализации костной ткани в ветеринарной медицине	[53]
2	iHCPEnC	Immortalized endothelial cells of human vascular network	Эктопическая экспрессия каталитической субъединицы теломеразы (hTERT)	Моделирование гематоликоврного барьера, изучение транспорта и проницаемости лекарств	[39]
3	iSREs	Immortalized self-renewing erythroblasts of human	Сверхэкспрессия поликомб-репрессивного фактора транскрипции BMI1	Моделирование эритропоэза, перспективный источник биоматериала для трансфузиологии	[51]
4	OECs	Obnizhnyye obkladchnyye (shvannovskyye) клетки крысы	Обратимая immortalization с помощью вектора TetOn-SV40Tag-PURO	Клеточная терапия травматических повреждений спинного мозга и регенерация нервной ткани	[58]
5	ihVFs	Immortalized vaginal fibroblasts of human	Эктопическая экспрессия каталитической субъединицы теломеразы (hTERT)	Исследование гормональной регуляции и физиологии репродуктивной системы человека	[70]
6	Ovarian Stromal	Immortalized stromal cells of ovary and fallopian tubes	Вектор на основе вируса Сендай (SeV), кодирующий hTERT, BMI1 и SV40/LT	Изучение канцерогенеза и взаимодействия опухоли с окружающим стромальным микроокружением	[68]
7	NHEK	Normal epidermal keratinocytes of human	Конструкция с геном SV40T под контролем репрессируемого тетрациклином промотора (Tet-Off)	Исследование механизмов эпидермального старения и оценка безопасности косметических средств	[57]
8	XL-i-20	Immortalized sebocytes of human	Стабильная трансдукция каталитической субъединицы теломеразы (hTERT)	Создание органоидов сальных желез, скрининг дерматологических препаратов против акне	[42]
9	19K-Ep/T PA-Ep/T	Keratinocytes of healthy donor and patient with cleft lip/palate	Экспрессия hTERT в сочетании с РНК-интерференцией (shRNA) против локуса p16 ^{INK4} /p14 ^{ARF}	Разработка трехмерных (3D) моделей патологии лица для оценки дерматологических агентов	[71]

10	i-hVWFs	Иммортиализованные фибробласты стенки влагалища человека	Эктопическая трансдукция каталитической субъединицы теломеразы (hTERT)	Моделирование пролапса тазовых органов, разработка биосовместимых сетчатых имплантов	[34]
11	ciPTEC	Условно иммортиализованные эпителиальные клетки проксимальных канальцев почки	Совместное введение hTERT и термочувствительного мутанта ts-SV40LT	Разработка биоискусственной почки, изучение механизмов клиренса уремических токсинов	[54]
12	iEM	Иммортиализованные миоэпителиальные клетки потовых желез человека	Совместная экспрессия hTERT и большого/малого t-антигенов вируса SV40 (SV40Tt)	Исследование механизмов терморегуляции, патогенеза теплового удара и гипогидроза	[72]
13	c-MYC-imCSCC	Иммортиализованные стволовые клетки стромы роговицы человека	Сверхэкспрессия транскрипционного фактора и протоонкогена c-Myc	Клеточная терапия патологий роговицы, офтальмологические регенеративные технологии	[49]
14	LCL	Лимфобластоидные клеточные линии человека	Трансформация вирусом Эпштейна–Барр (EBV/HHV-4)	Фармакогеномика, высокопроизводительный скрининг синергизма противоопухолевых комбинаций	[73]
15	iKERA	Иммортиализованные кератиноциты мыши	Использование вектора с геном SV40/LT и рекомбинантной системой FLP/FRT	Тканевая инженерия кожи, ускорение реэпителизации ожоговых и трофических ран	[74]
16	hTERT-POMEC	Иммортиализованные эпителиальные клетки слизистой рта свиньи	Эктопическая экспрессия каталитической субъединицы теломеразы (hTERT)	Изучение цитопатогенеза и моделирование инфекции свинным цирковирусом 2-го типа (PCV2)	[41]
17	HERS-C2 и HERS-H1	Клетки эпителиального корневого влагалища Хертвига крысы	Вирусная трансдукция большого Т-антигена SV40 (SV40/LT)	Моделирование развития корня зуба, регенерация цемента и дентина в стоматологии	[75]
18	Glucose MSC	Модифицированные стромальные стволовые клетки человека	Введение hTERT и гена секретируемого белка-биосенсора глюкозы	Разработка имплантируемых биосенсорных систем непрерывного мониторинга уровня глюкозы	[38]
19	BEL-A	Бристольская эритроидная клеточная линия человека А	Введение онкопротеинов HPV16\ E6/E7 под контролем индуцируемого промотора (Tet-On)	Стабильное и масштабируемое получение функциональных безъядерных эритроцитов для трансфузии	[76]

20	hTERT-Fib	Первичные фибробласты человека с продленным жизненным циклом	Эктопическая экспрессия каталитической субъединицы теломеразы (hTERT)	Исследование направленного перепрограммирования и трансдифференцировки клеток	[40]
21	mRNA-TERT	Фибробласты и миобласты человека с временным продлением пролиферации	Многократная доставка модифицированной мРНК, кодирующей теломеразу (hTERT)	Безопасное терапевтическое расширение пула аутологичных клеток без риска мутагенеза	[69]
22	HUVEC-TERT	Эндотелиальные клетки пупочной вены человека	Стабильная экспрессия каталитической субъединицы теломеразы (hTERT)	Создание противоопухолевых вакцин, стимулирующих иммунный ответ против сосудов опухоли	[77]
23	EndoC- β H2	Эндогенная линия бета-клеток поджелудочной железы человека	Введение трансгенов SV40LT и hTERT, фланкированных сайтами <i>loxP</i>	Скрининг инсулинотропных препаратов, клеточная терапия сахарного диабета	[59]
24	SPC-01	Прогениторные клетки спинного мозга человека	Экспрессия гибридного белка-онкогена с-МусER (TAM) (активируется тамоксифеном)	Регенеративная терапия травматических и ишемических повреждений спинного мозга	[78]

Таким образом, применение иммортализованных клеточных линий в современных исследованиях неуклонно расширяется. Особенно актуальным является выведение уникальных клеточных линий, первичные аналоги которых характеризуются ограниченным пролиферативным потенциалом и труднодоступностью. Несмотря на многочисленные преимущества методов иммортализации, необходим постоянный контроль клеточных линий в сравнении с первичными клеточными культурами для минимизации генетических аномалий, способных приводить к изменению строения и функциональной активности клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главным ограничением использования иммортализованных клеточных линий в настоящее время является их геномная и эпигенетическая нестабильность, обусловленная методами получения клеточных линий. Это затрудняет прогнозирование и использование иммортализованных моделей в условиях *in vivo*. Одним из методов минимизации генетических перестроек является внедрение регулируемых систем иммортализации (например, тетрациклиновые системы, *Cre/loxP*) либо переход к неинтегрируемым иммортализирующим агентам, описанным ранее. Несмотря на повышенный профиль безопасности, эффективность неинтегрируемых систем для разных типов клеток в настоящее

время изучена недостаточно, что ставит под вопрос универсальность данных методов.

В настоящее время наблюдается начальный этап перехода от классических методов иммортализации к более контролируемому, направленному на минимизацию риска геномной нестабильности клеточных линий. Однако успешное применение таких иммортализованных клеток требует строгого долгосрочного контроля фенотипической и генетической стабильности. Несмотря на появление новых, более безопасных стратегий, их распространенность и доступность остаются ограниченными. При этом в большинстве исследований, использующих данные методы, авторы рассматривают полученные клеточные линии исключительно как модели *in vitro*, упуская при этом обсуждение их перспектив, ограничений и рисков для применения непосредственно *in vivo*. Восполнение данного пробела в оценке трансляционных перспектив использования иммортализованных клеточных линий является важнейшим шагом для дальнейшего развития этой области.

Применение современных подходов иммортализации значительно расширило первоначальное представление об иммортализации как способе преодоления репликативного предела. Если ранее главной целью получения иммортализованных линий являлось их неограниченное количество как

источников биоматериала для проведения экспериментов в условиях *in vitro*, то в настоящее время такие критерии, как фенотипическая и геномная стабильность, а также сохранение физиологических функций, являются неотъемлемой частью характеристик получаемых иммортализованных линий. Это повышает достоверность фундаментальных исследований и предсказуемость доклинических исследований, а также открывает перспективы для использования иммортализованных клеток в качестве терапевтических агентов в регенеративной медицине.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование поддержано грантом РФФИ № 26-15-00280. / The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 26-15-00280.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Campisi J, d'Adda Di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:729–740. <https://doi.org/10.1038/nrm2233>
2. Voloshin N, Tyurin-Kuzmin P, Karagyaour M, et al. Practical Use of Immortalized Cells in Medicine: Current Advances and Future Perspectives. *IJMS.* 2023;24:12716. <https://doi.org/10.3390/ijms241612716>
3. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research.* 1961;25:585–621. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6)
4. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, et al. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2010;5:99–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>
5. Salama R, Sadaie M, Hoare M, et al. Cellular senescence and its effector programs. *Genes Dev.* 2014;28:99–114. <https://doi.org/10.1101/gad.235184.113>
6. Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:645593. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593>
7. Nelson G, Wordsworth J, Wang C, et al. A senescent cell bystander effect: senescence-induced senescence. *Aging Cell.* 2012;11:345–349. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00795.x>
8. Wang B, Han J, Elisseeff JH, et al. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25:958–978. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00727-x>
9. Prata LGPL, Ovsyannikova IG, Tchkonina T, et al. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Seminars in Immunology.* 2018;40:101275. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.04.003>
10. Ortiz-Montero P, Londoño-Vallejo A, Vernot JP. Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line. *Cell Commun Signal.* 2017;15:17. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0172-3>
11. Tominaga K, Suzuki HI. TGF- β Signaling in Cellular Senescence and Aging-Related Pathology. *IJMS.* 2019;20:5002. <https://doi.org/10.3390/ijms20205002>
12. Deng Z, Fan T, Xiao C, et al. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Sig Transduct Target Ther.* 2024;9:61. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01764-w>
13. Dong Z, Luo Y, Yuan Z, et al. Cellular senescence and SASP in tumor progression and therapeutic opportunities. *Mol Cancer.* 2024;23:181. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02096-7>
14. Robbins PD, Jurk D, Khosla S, et al. Senolytic Drugs: Reducing Senescent Cell Viability to Extend Health Span. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021;61:779–803. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-050120-105018>
15. Suda M, Paul KH, Tripathi U, et al. Targeting Cell Senescence and Senolytics: Novel Interventions for Age-Related Endocrine Dysfunction. *Endocrine Reviews.* 2024;45:655–75. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae010>
16. Ghadaoui S, Olivier MA, Martinez A, et al. Homologous recombination-mediated irreversible genome damage underlies telomere-induced senescence. *Nucleic Acids Research.* 2021;49:11690–707. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab965>
17. Pizzul P, Rinaldi C, Bonetti D. The multistep path to replicative senescence onset: zooming on triggering and inhibitory events at telomeric DNA. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1250264. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1250264>
18. Zhu H, Blake S, Kusuma FK, et al. Oncogene-induced senescence: From biology to therapy. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2020;187:111229. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111229>
19. Liu X ling, Ding J, Meng L hua. Oncogene-induced senescence: a double edged sword in cancer. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39:1553–1558. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.198>
20. Di Micco R, Sulli G, Dobrev M, et al. Interplay between oncogene-induced DNA damage response and heterochromatin in senescence and cancer. *Nat Cell Biol.* 2011;13:292–302. <https://doi.org/10.1038/ncb2170>
21. Toussaint O, Royer V, Salmon M, et al. Stress-induced premature senescence and tissue ageing. *Biochemical*

Pharmacology. 2002;64:1007–1009. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01170-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01170-X)

22. Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, et al. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metabolism*. 2016;23:303–14. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.011>

23. Van Der Zanden SY, Qiao X, Neefjes J. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. *The FEBS Journal*. 2021;288:6095–111. <https://doi.org/10.1111/febs.15583>

24. Bajtai E, Kiss C, Bakos É, et al. Therapy-induced senescence is a transient drug resistance mechanism in breast cancer. *Mol Cancer*. 2025;24:128. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02310-0>

25. Beltzig L, Schwarzenbach C, Leukel P, et al. Senescence Is the Main Trait Induced by Temozolomide in Glioblastoma Cells. *Cancers*. 2022;14:2233. <https://doi.org/10.3390/cancers14092233>

26. Schwarzenbach C, Rinke J, Vilar JB, et al. Therapy-induced senescence of glioblastoma cells is determined by the p21CIP1-CDK1/2 axis and does not require activation of DREAM. *Cell Death Dis*. 2025;16:357. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07651-8>

27. Zhong J, Chen J, Oyekan AA, et al. Ionizing Radiation Induces Disc Annulus Fibrosus Senescence and Matrix Catabolism via MMP-Mediated Pathways. *IJMS*. 2022;23:4014. <https://doi.org/10.3390/ijms23074014>

28. Yi Y, Xie H, Xiao X, et al. Ultraviolet A irradiation induces senescence in human dermal fibroblasts by down-regulating DNMT1 via ZEB1. *Aging*. 2018;10:212–228. <https://doi.org/10.18632/aging.101383>

29. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends in Cell Biology*. 2018;28:436–53. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.02.001>

30. Sadaie M, Dillon C, Narita M, et al. Cell-based screen for altered nuclear phenotypes reveals senescence progression in polyploid cells after Aurora kinase B inhibition. Goldman RD, editor. *MBoC*. 2015;26:2971–2985. <https://doi.org/10.1091/mbc.E15-01-0003>

31. Wallis R, Milligan D, Hughes B, et al. Senescence-associated morphological profiles (SAMPs): an image-based phenotypic profiling method for evaluating the inter and intra model heterogeneity of senescence. *Aging*. 2022;14:4220–4246. <https://doi.org/10.18632/aging.204072>

32. Chalak M, Hesarakı M, Mirbahari SN, et al. Cell Immortality: In Vitro Effective Techniques to Achieve and Investigate Its Applications and Challenges. *Life*. 2024;14:417. <https://doi.org/10.3390/life14030417>

33. Lee KM, Choi KH, Ouellette MM. Use of exogenous hTERT to immortalize primary human cells. *Cytotechnology*. 2004;45:33–38. <https://doi.org/10.1007/s10616-004-5123-3>

34. Guo T, Xie T, Lang J, et al. Telomerase-mediated immortalization of human vaginal wall fibroblasts derived from patients

with pelvic organ prolapse. *Chinese Medical Journal*. 2023;136:578–587. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002278>

35. Farwell DG, Shera KA, Koop JI, et al. Genetic and Epigenetic Changes in Human Epithelial Cells Immortalized by Telomerase. *The American Journal of Pathology*. 2000;156:1537–1547. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65025-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65025-0)

36. Han Y, Li X, Zhang Y, et al. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*. 2019;8:886. <https://doi.org/10.3390/cells8080886>

37. Hindle J, Williams A, Kim Y, et al. hTERT-Immortalized Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Large-Scale Manufacturing, Cargo Profiling, and Functional Effects in Retinal Epithelial Cells. *Cells*. 2024;13:861. <https://doi.org/10.3390/cells13100861>

38. Siska EK, Weisman I, Romano J, et al. Generation of an immortalized mesenchymal stem cell line producing a secreted biosensor protein for glucose monitoring. Shi XM, editor. *PLoS ONE*. 2017;12:e0185498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185498>

39. Denzer L, Muranyi W, Herold R, et al. Transcriptome and Functional Comparison of Primary and Immortalized Endothelial Cells of the Human Choroid Plexus at the Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier. *IJMS*. 2025;26:1779. <https://doi.org/10.3390/ijms26041779>

40. Xie F, Gong K, Li K, et al. Reversible Immortalization Enables Seamless Transdifferentiation of Primary Fibroblasts into Other Lineage Cells. *Stem Cells and Development*. 2016;25:1243–1248. <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0035>

41. Cui H, Liang W, Wang D, et al. Establishment and Characterization of an Immortalized Porcine Oral Mucosal Epithelial Cell Line as a Cytopathogenic Model for Porcine Circovirus 2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:171. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00171>

42. Liu J, Xu D, Yan J, et al. A novel H-tert immortalized human sebaceous gland cell line (XL-i-20) for the investigation of photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2024;48:104238. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104238>

43. Alyoshina NM, Ruchko ES, Tkachenko MD, et al. IMG-A1: A Novel Immortalized Granulosa Cell Line for Investigating FSH-Dependent Folliculogenesis and Ovarian Pathophysiology. *Cells*. 2025;14:1940. <https://doi.org/10.3390/cells14241940>

44. Kirsch-Volders M, Mišik M, Fenech M. Tetraploidy in normal tissues and diseases: mechanisms and consequences. *Chromosoma*. 2025;134:3. <https://doi.org/10.1007/s00412-025-00829-1>

45. Shenk EM, Ganem NJ. Generation and Purification of Tetraploid Cells. In: Chang P, Ohi R, editors. *The Mitotic Spindle* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2016. P. 393–401. (Methods in Molecular Biology). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3542-0_24 https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3542-0_24 [cited 16 Jun, 2026].

46. Alwin Prem Anand A, Gowri Sankar S, Kokila Vani V. immortalization of neuronal progenitors using SV 40 large T antigen and differentiation towards dopaminergic neurons. *J Cellular Molecular Medi.* 2012;16:2592–2610. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01607.x>
47. Wang Y, Chen S, Yan Z, et al. A prospect of cell immortalization combined with matrix microenvironmental optimization strategy for tissue engineering and regeneration. *Cell Biosci.* 2019;9:7. <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0264-9>
48. De Bardet JC, Cardentey CR, González BL, et al. Cell immortalization: In Vivo Molecular Bases and In Vitro Techniques for Obtention. *BioTech.* 2023;12:14. <https://doi.org/10.3390/biotech12010014>
49. Dos Santos A, Lyu N, Balayan A, et al. Generation of Functional Immortalized Human Corneal Stromal Stem Cells. *IJMS.* 2022;23:13399. <https://doi.org/10.3390/ijms232113399>
50. Vafa O, Wade M, Kern S, et al. c-Myc Can Induce DNA Damage, Increase Reactive Oxygen Species, and Mitigate p53 Function. *Molecular Cell.* 2002;9:1031–1044. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00520-8](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00520-8)
51. McGrath KE, Olsen JL, Koniski AD, et al. BMI1 regulates human erythroid self-renewal through both gene repression and gene activation. *Nat Commun.* 2025;16:7619. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62993-3>
52. Dickson MA, Hahn WC, Ino Y, et al. Human Keratinocytes That Express hTERT and Also Bypass a p16^{INK4a} -Enforced Mechanism That Limits Life Span Become Immortal yet Retain Normal Growth and Differentiation Characteristics. *Molecular and Cellular Biology.* 2000;20:1436–1447. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.4.1436-1447.2000>
53. Palomino Lago E, Roberts SJ, Orriss IR, et al. Generation and characterization of an immortalized equine osteoblast cell line. *The Veterinary Journal.* 2026;316:106573. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2026.106573>
54. Faria J, Ahmed S, Stamatialis D, et al. Bioengineered Kidney Tubules Efficiently Clear Uremic Toxins in Experimental Dialysis Conditions. *IJMS.* 2023;24:12435. <https://doi.org/10.3390/ijms241512435>
55. Yamaguchi N, Horio E, Sonoda J, et al. Immortalization of Mesenchymal Stem Cells for Application in Regenerative Medicine and Their Potential Risks of Tumorigenesis. *IJMS.* 2024;25:13562. <https://doi.org/10.3390/ijms252413562>
56. Sutyagina OI, Beilin AK, Vorotelyak EA, et al. Immortalization Reversibility in the Context of Cell Therapy Biosafety. *IJMS.* 2023;24:7738. <https://doi.org/10.3390/ijms24097738>
57. Xu LW, Sun YD, Fu QY, et al. Unveiling senescence-associated secretory phenotype in epidermal aging: insights from reversibly immortalized keratinocytes. *Aging.* 2024;16:12651–12666. <https://doi.org/10.18632/aging.206117>
58. Zhang C, Hao W, Yang Y, et al. Conditional immortalization of olfactory ensheathing cells for intelligently regulating their proliferation state. *Sci Rep.* 2025;15:30398. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-15144-z>
59. Scharfmann R, Pechberty S, Hazhouz Y, et al. Development of a conditionally immortalized human pancreatic β cell line. *J Clin Invest.* 2014;124:2087–98. <https://doi.org/10.1172/JCI72674>
60. Papapetrou EP, Schambach A. Gene Insertion Into Genomic Safe Harbors for Human Gene Therapy. *Molecular Therapy.* 2016;24:678–684. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.38>
61. Ordovás L, Boon R, Pistoni M, et al. Efficient Recombinase-Mediated Cassette Exchange in hPSCs to Study the Hepatocyte Lineage Reveals AAVS1 Locus-Mediated Transgene Inhibition. *Stem Cell Reports.* 2018;10:673. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.01.034>
62. Pellegrini S, Zamarian V, Sordi V. Strategies to Improve the Safety of iPSC-Derived β Cells for β Cell Replacement in Diabetes. *Transpl Int.* 2022;35:10575. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10575>
63. Qadir MMF, Álvarez-Cubela S, Belle K, et al. A Double Fail-Safe Approach to Prevent Tumorigenesis and Select Pancreatic β Cells from Human Embryonic Stem Cells. *Stem Cell Reports.* 2019;12:611–623. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2019.01.012>
64. Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, et al. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad, Ser B.* 2009;85:348–362. <https://doi.org/10.2183/pjab.85.348>
65. Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, et al. Human Induced Pluripotent Stem Cells Free of Vector and Transgene Sequences. *Science.* 2009;324:797–801. <https://doi.org/10.1126/science.1172482>
66. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, et al. Highly Efficient Reprogramming to Pluripotency and Directed Differentiation of Human Cells with Synthetic Modified mRNA. *Cell Stem Cell.* 2010;7:618–630. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.08.012>
67. Oshimura M, Tabata T, Uno N, et al. Rejuvenation of human mesenchymal stem cells using a nonintegrative and conditionally removable Sendai virus vector. *Sci Rep.* 2024;14:23623. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74757-y>
68. Okawa M, Komatsu H, Kazuki Y, et al. Establishment of immortalized ovarian stromal cell lines using Sendai virus vectors: a platform for studying tumor–stroma interactions and carcinogenesis. *Human Cell.* 2025;39:15. <https://doi.org/10.1007/s13577-025-01324-6>
69. Ramunas J, Yakubov E, Brady JJ, et al. Transient delivery of modified mRNA encoding TERT rapidly extends telomeres in human cells. *The FASEB Journal.* 2015;29:1930–1939. <https://doi.org/10.1096/fj.14-259531>
70. Cheng LC, You S, Ren T, et al. Development and characterization of a novel immortalized human vaginal fibroblast cell line for advanced applications in reproductive health. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23:56. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01393-0>
71. Mansour F, Parisi L, Rihs S, et al. Immortalization of patient-derived lip cells for establishing 3D lip models.

Front Cell Dev Biol. 2024;12:1449224. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1449224>

72. Hayakawa T, Fujita F, Okada F, et al. Establishment and characterization of immortalized sweat gland myoepithelial cells. *Sci Rep.* 2022;12:7. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03991-5>

73. Green AJ, Anchang B, Akhtari FS, et al. Extending the Lymphoblastoid Cell Line Model for Drug Combination Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2021;22:543–551. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0160>

74. Zhong J, Wang H, Yang K, et al. Reversibly immortalized keratinocytes (iKera) facilitate re-epithelization and skin wound healing: Potential applications in cell-based skin tissue engineering. *Bioactive Materials.* 2022;9:523–540. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.07.022>

75. Li X, Zhang S, Zhang Z, et al. Development of immortalized Hertwig's epithelial root sheath cell lines for cementum and dentin regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10:3. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1106-8>

76. Trakarnsanga K, Griffiths RE, Wilson MC, et al. An immortalized adult human erythroid line facilitates sustainable and scalable generation of functional red cells. *Nat Commun.* 2017;8:14750. <https://doi.org/10.1038/ncomms14750>

77. Mu X, Sang Y, Fang C, et al. Immunotherapy of tumors with human telomerase reverse transcriptase immortalized human umbilical vein endothelial cells. *International Journal of Oncology.* 2015;47:1901–1911. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3175>

78. Amemori T, Romanyuk N, Jendelova P, et al. Human conditionally immortalized neural stem cells improve locomotor function after spinal cord injury in the rat. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4:68. <https://doi.org/10.1186/s13287-013-0219-1>

79. Irfan Maqsood M, Matin MM, Bahrami AR, et al. Immortality of cell lines: challenges and advantages of establishment. *Cell Biology International.* 2013;37:1038–1045. <https://doi.org/10.1002/cbin.10137>

80. Fan Y, Wong ST, Goh ELK, et al. Cell therapy for stroke and spinal cord injury in clinical trials. *Stem Cells Translational Medicine.* 2026;15:szaf082. <https://doi.org/10.1093/stcltm/szaf082>

81. Shitova M, Alpeeva E, Vorotelyak E. Review of hTERT-Immortalized Cells: How to Assess Immortality and Confirm Identity. *IJMS.* 2024;25:13054. <https://doi.org/10.3390/ijms252313054>

82. Cheng LC, You S, Ren T, et al. Development and characterization of a novel immortalized human vaginal fibroblast cell line for advanced applications in reproductive health. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23:56. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01393-0>

Информация об авторах:

Цыпилова Алина Сергеевна – лаборант-исследователь, ИИЦ РАН, Санкт-Петербург, Россия, alinatcypileva@mail.ru, ORCID 0009-0001-6358-1434;

Флорен Дарья Дилшодовна – мл. науч. сотр. ИИЦ РАН, Санкт-Петербург, Россия, floren@incras.ru, ORCID 0000-0002-8027-4516;

Докшин Павел Михайлович – канд. биол. наук, с. науч. сотр., ИИЦ РАН, Санкт-Петербург, Россия; с. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, pdocshin@incras.ru, ORCID 0000-0002-0182-009X;

Малашичева Анна Борисовна – д-р биол. наук, заведующая лабораторией регенеративной медицины, ИИЦ РАН, Санкт-Петербург, Россия, malashicheva@incras.ru, ORCID 0000-0002-0820-2913.

Вклад авторов:

Цыпилова А. С. – сбор и анализ материала, написание текста статьи; Флорен Д. Д. – редактирование статьи; Докшин П. М. – редактирование статьи, написание статьи; Малашичева А. Б. – редактирование статьи, одобрение финального варианта рукописи.

Authors information:

Alina S. Tcypileva, Laboratory Assistant, INC RAS, St. Petersburg, Russia, alinatcypileva@mail.ru, ORCID 0009-0001-6358-1434;

Daria D. Floren, Junior Researcher, INC RAS, St. Petersburg, Russia, floren@incras.ru, ORCID 0000-0002-8027-4516;

Pavel M. Docshin, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, INC RAS, St. Petersburg, Russia; Senior Researcher, V. A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, pdocshin@incras.ru, ORCID 0000-0002-0182-009X;

Anna B. Malashicheva, DSc in Biological Sciences, head of Laboratory of Regenerative Biomedicine, INC RAS, St. Petersburg, Russia, malashicheva@incras.ru, ORCID 0000-0002-0820-2913;

Contribution of the authors:

Tcypileva A. S. – data collection and analysis, drafting the manuscript; Floren D. D. – manuscript editing; Docshin P. M. – manuscript editing, drafting the manuscript; Malashicheva A. B. – manuscript editing, final approval of the manuscript.

Поступила в редакцию / Received: 22.06.2026

Принята к публикации / Accepted: 29.07.2026