

ЖУРНАЛ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

2026, Том 1, № 1

Научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Вадим Анатольевич Кашуро — д. м. н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова — д. б. н.,
доцент, Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аль-Накшабанди Азиз Абдулгезез — д. фарм. н.,
профессор, Ливано-Французский университет
(г. Эрбиль, Иракский Курдистан, Ирак)

Павел Владимирович Авдонин — д. б. н., профессор,
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН
(г. Москва, Российская Федерация)

Джахон Азонович Азонов — д. м. н., профессор,
Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино
(г. Душанбе, Республика Таджикистан)

Виктор Георгиевич Антонов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Галина Александровна Батищева — д. м. н., профессор,
Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко
(г. Воронеж, Российская Федерация)

Анна Николаевна Галустян — к.м.н., доцент,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Николай Васильевич Гончаров — д. б. н., Институт
эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Татьяна Романовна Гришина — д. м. н., профессор,
Ивановский государственный медицинский университет
(г. Иваново, Российская Федерация)

Ольга Алексеевна Громова — д. м. н., профессор,
Федеральный исследовательский центр
«Информатика и управление» РАН
(г. Москва, Российская Федерация)

Алексей Владимирович Еремин — к. х. н.,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Ольга Александровна Жданова — д. м. н., доцент,
Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко (г. Воронеж, Российская Федерация)

Елена Николаевна Зайцева — д. м. н., доцент,
Самарский государственный медицинский университет
(г. Самара, Российская Федерация)

Дмитрий Олегович Иванов — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Евгений Наумович Имянитов — д. м. н., профессор,
член-корреспондент РАН, Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Лариса Сергеевна Литвинова — д. м. н., доцент,
Балтийский федеральный университет имени Иммануила
Канта (г. Калининград, Российская Федерация)

Арман Хамалав Лоусон — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Рецензируемый
научно-практический журнал

**MEDICAL CHEMISTRY
AND CLINICAL BIOCHEMISTRY
JOURNAL**

**ЖУРНАЛ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ
И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ**

© СПбГПМУ, 2026

Основан в 2025 году в Санкт-Петербурге.

Выпускается 4 раза в год.

Журнал находится в открытом
доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский госу-
дарственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России (адрес:
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)

Журнал зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-90549 от 16 декабря 2025 г.

Электронная версия
<https://medchemistry.ru/>, <http://elibrary.ru>

Проект-макет: Попова Я.В.
Выпускающий редактор: Титова Л.А.
Технический редактор: Дич Т.А.
Корректор: Дич Т.А.
Верстка: Попова Я.В.

Адрес редакции:
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
Тел./факс: (812) 295-31-55
E-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
kashuro@yandex.ru

Формат 60×90/8. Усл.-печ. л. 8. Тираж 100 экз.
Распространяется бесплатно.
Оригинал-макет изготовлен
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава
России. 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2.
Заказ 64. Дата выхода 11.09.2026.

Статьи, опубликованные в журнале Medical
Chemistry and Clinical Biochemistry Journal,
распространяются по лицензии
«С указанием авторства» —
Creative Commons Attribution 4.0
(CC BY 4.0).

Пользователи вправе читать, скачивать,
копировать, делиться и адаптировать
материалы статьи при соблюдении
следующих условий: оформление ссылки на
оригинальную публикацию в журнале Pe-
diatric and Adult Pharmacology: from Science
to Clinical Practice, указание на внесение
изменений (в случае адаптации),
обязательное указание авторства.

Азат Таубалдиевич Матчанов — д. м. н., профессор,
Каракалпакский государственный университет им. Бердаха
(г. Нукус, Республика Узбекистан)

Алишер Худайбердиевич Рахманов — д. м. н.,
профессор, Ташкентский государственный медицинский
университет (г. Ташкент, Республика Узбекистан)

Кенжабек Умар угли Розумбетов — к. б. н., доцент,
Нукусский филиал Самаркандского государственного
университета ветеринарной медицины,
животноводства и биотехнологии
(г. Нукус, г. Самарканд, Республика Узбекистан)

Ольга Евгеньевна Савельева — д. м. н.,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Андрей Анатольевич Скальный — к. м. н., доцент,
Российский университет дружбы народов
им. Патриса Лумумбы
(г. Москва, Российская Федерация)

Антонина Васильевна Смолькина — д. м. н., профессор,
Ульяновский государственный университет
(г. Ульяновск, Российская Федерация)

Мухиддин Сафарович Табаров — д. м. н., профессор,
Таджикский государственный медицинский университет
им. Абуали ибни Сино
(г. Душанбе, Таджикистан)

Зара Григорьевна Тадтаева — д. м. н., профессор,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Любовь Александровна Таширева — д. м. н., Томский
национальный исследовательский медицинский центр
(г. Томск, Российская Федерация)

Ирина Константиновна Томилова — д. м. н., доцент,
Ивановский государственный медицинский университет
(г. Иваново, Российская Федерация)

Рустам Романович Тухватшин — д. м. н., профессор,
Кыргызская государственная медицинская академия
им. И.К. Ахунбаева (г. Бишкек, Кыргызская Республика)

Зиявиддин Зайнутдинович Хакимов — д. м. н.,
профессор, Ташкентский государственный
медицинский университет
(г. Ташкент, Республика Узбекистан)

Пирюза Хожамбергеновна Хожамбергенова — к. фарм. н.,
Медицинский институт Каракалпакстана
(г. Нукус, Республика Узбекистан)

Ойистахон Юлдашевна Холикова — к. м. н.,
Ферганский медицинский институт общественного
здоровья (г. Фергана, Республика Узбекистан)

Александр Николаевич Чернов — к. б. н.,
Институт экспериментальной медицины
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

MEDICAL CHEMISTRY AND CLINICAL BIOCHEMISTRY JOURNAL

2026, Volume 1, N 1

Scientific and practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

Vadim A. Kashuro — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Ekaterina G. Batotsyrenova — Dr. Sci. (Biol.),
Associate Professor, Saint Petersburg State
Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

EDITORIAL BOARD

Al-Naqshabandi A. Abdulkader — Dr. Sci. (Pharmaceutical
Science), Professor, Lebanese French University
(Erbil, Kurdistan Region, Iraq)

Pavel V. Avdonin — Dr. Sci. (Biol.), Professor,
Koltzov Institute of Developmental Biology
of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russian Federation)

Jahon A. Azonov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Avicenna Tajik State Medical University
(Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Victor G. Antonov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Galina A. Batishcheva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Voronezh State Medical University
named after N.N. Burdenko
(Voronezh, Russian Federation)

Anna N. Galustyan — Cand. Sci. (Med.),
Associate Professor, Saint Petersburg State
Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Nikolay V. Goncharov — Dr. Sci. (Biol.), Sechenov Institute
for Evolutionary Physiology and Biochemistry
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Tatiana R. Grishina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Ivanovo State Academy of Medicine
(Ivanovo, Russian Federation)

Olga A. Gromova — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Federal Research Center “Computer Science and Control”
of the Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russian Federation)

Aleksey V. Eremin — Cand. Sci. (Chemistry), Associate
Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Olga A. Zhdanova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor,
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko
(Voronezh, Russian Federation)

Elena N. Zaitseva — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor,
Samara State Medical University
(Samara, Russian Federation)

Dmitry O. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Evgeny N. Imyanitov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Larisa S. Litvinova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor,
Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology,
Immanuel Kant Baltic Federal University
(Kaliningrad, Russian Federation)

Arman X. Lawson — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Peer-reviewed scientific and practical journal

MEDICAL CHEMISTRY AND CLINICAL BIOCHEMISTRY JOURNAL

© SPbSPMU, 2026

Founded in 2025 in Saint Petersburg.

Issued 4 times a year.

The journal is Open Access.

Publishers, founders:

Federal State Budgetary Educational Institution
of Higher Education “Saint Petersburg State
Pediatric Medical University” of the Ministry
of Health
of the Russian Federation
(Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg
194100 Russian Federation)

The journal is registered by the Federal
Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(ROSKOMNADZOR)
PI N FS77-90549 December 16, 2025.

Electronic version

<https://medchemistry.ru/>, <http://elibrary.ru>

Layout project: Popova Ya.V.

Commissioning editor: Titova L.A.

Technical editor: Dich T.A.

Proof-reader: Dich T.A.

Layout: Popova Ya.V.

Address for correspondence:

2 Litovskaya str., Saint Petersburg 194100
Russian Federation
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55
E-mail: lt2007@inbox.ru

Please send articles to:

kashuro@yandex.ru

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 8.

Circulation 100. Distributed for free.

The original layout is made Saint Petersburg
State Pediatric Medical University.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric
Medical University. 2 Litovskaya str., Saint
Petersburg 194100, Russian Federation.
Order 64. Release date 11.09.2026.

“Medical Chemistry and Clinical Biochem-
istry Journal” is an open access journal which
means that everybody can read, download,
copy, distribute, print, search, or link to the
full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution 4.0
(CC BY 4.0).

Azat T. Matchanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Karakalpak State University
(Nukus, Republic of Uzbekistan)

Alisher Kh. Rakhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Tashkent State Medical University
(Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Kenzhabek U. Rozumbetov — Cand. Sci. (Biol.),
Associate Professor, Nukus branch of the Samarkand State
University of Veterinary Medicine, Livestock
and Biotechnologies
(Nukus, Samarkand, Republic of Uzbekistan)

Olga E. Savelyeva — Dr. Sci. (Med.), Saint Petersburg
State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Andrey A. Skalny — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor,
Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba
(Moscow, Russian Federation)

Antonina V. Smolkina — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Ulyanovsk State University
Russian Federation (Ulyanovsk, Russian Federation)

Muhiddin S. Tabarov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Avicenna Tajik State Medical University
(Dushanbe, Republic of Tajikistan)

Zara G. Tadtaeva — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Saint Petersburg State Pediatric Medical University
(Saint Petersburg, Russian Federation)

Liubov A. Tashireva — Dr. Sci. (Med.),
Tomsk National Medical Center
(Tomsk, Russian Federation)

Irina K. Tomilova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor,
Ivanovo State Academy of Medicine
(Ivanovo, Russian Federation)

Rustam R. Tukhvatshin — Dr. Sci. (Med.), Professor,
I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy
(Bishkek, Kyrgyz Republic)

Ziyaviddin Z. Khakimov — Dr. Sci. (Med.), Professor,
Tashkent State Medical University
(Tashkent, Republic of Uzbekistan)

Piryuza Khozhambergenova — Cand. Sci. (Pharmaceutical
Science), Karakalpakstan Medical Institute
(Nukus, Republic of Uzbekistan)

Oyistakhon Yu. Kholikova — Cand. Sci. (Med.),
Fergana Medical Institute of Public Health
(Fergana, Republic of Uzbekistan)

Alexander N. Chernov — Cand. Sci. (Biol.),
Institute of Experimental Medicine
(Saint Petersburg, Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

6 Вступительное слово

В.А. Кацууро

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ

Обзор

7 *Deuterium protium substituens*: стратегия создания новых лекарственных препаратов

Е.А. Попова

БИОХИМИЯ

Оригинальная статья

15 Оценка влияния агониста рецепторов инкретинов на показатели липидного и углеводного обмена при экспериментальной хронической гиперлипидемии у крыс

*Н.С. Деданишвили, С.С. Пюрвеев, Е.Г. Батоцыренова,
В.А. Кацууро, А.Г. Васильев*

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Оригинальная статья

25 Изменения биохимических маркеров у российских пациентов с различными формами рассеянного склероза

*А.Н. Чернов, Е.Г. Батоцыренова, О.В. Шамова,
К.М. Щепеткова, В.А. Кацууро*

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ

Обзор

35 Ионно-замещенный гидроксипатит: состав, структура, физико-химические и биологические свойства

А.С. Гигилев, Н.М. Коротченко

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

54 Эффекты нейротрофина-3 и фактора роста нервов на морфологию, пролиферацию и гибель клеток глиомы С6

*А.Н. Чернов, Е.Г. Батоцыренова, К.М. Щепеткова,
Е.Н. Красникова, В.А. Кацууро*

CONTENTS

6 Editor's note

V.A. Kashuro

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, PHARMACOGNOSY

Review

7 *Deuterium protium substituens*: a strategy for the development of new drugs

E.A. Popova

BIOCHEMISTRY

Original article

15 Evaluation of the influence of an incretinous receptor agonist on lipid and carbohydrate metabolism indicators in experimental chronic hyperlipidemia in rats

*N.S. Dedanishvili, S.S. Pyurveev, E.G. Batotsyrenova,
V.A. Kashuro, A.G. Vasiliev*

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Original article

25 Changes in biochemical markers in Russian patients with various forms of multiple sclerosis

*A.N. Chernov, E.G. Batotsyrenova, O.V. Shamova,
K.M. Shchepetkova, V.A. Kashuro*

MEDICINAL CHEMISTRY

Review

35 Ion-substituted hydroxyapatite: composition, structure, physicochemical and biological properties

A.S. Gigilev, N.M. Korotchenko

PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

Original article

54 Effects of neurotrophin-3 and nerve growth factor on the morphology, proliferation, and cell death of C6 glioma cells

*A.N. Chernov, E.G. Batotsyrenova, K.M. Shchepetkova,
E.N. Krasnikova, V.A. Kashuro*



Дорогие коллеги, партнеры, друзья!

Перед вами пилотный номер ежеквартального рецензируемого научно-практического образовательного журнала «Медицинская химия и клиническая биохимия». Мы приглашаем вас стать авторами и со-создателями научного лица нашего издания.

Учредитель журнала — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, старейшее высшее учебное заведение в мире, готовящее врачей-педиатров.

Философия журнала: почему мы объединяем эти дисциплины?

Современная медицина и экспериментальная наука достигли в своем развитии этапа, когда узко специализированные исследования перестают давать прорывные результаты. Сегодня ключ к решению сложнейших клинических задач лежит на стыке дисциплин.

Именно поэтому мы объединили в названии и концепции журнала две, казалось бы, разные, но неразрывно связанные области.

- **Медицинская химия** обеспечивает научный фундамент: молекулярный дизайн, синтез новых фармакологических агентов, разработка химических зондов и понимание механизмов взаимодействия «лиганд–рецептор».
- **Клиническая биохимия** отвечает за понимание патогенеза: изучение метаболических путей, поиск и валидацию биомаркеров, оценку метаболических сдвигов и разработку диагностических тест-систем.

Химия и биохимия являются не только фундаментальными науками, но и драйверами научного познания в биологии и медицине. Симбиоз этих направлений наиболее всесторонне представляет доктрину непримиримой борьбы за сохранения здоровья человека, увеличение качества и продолжительности его жизни.

Темы статей, которые мы приветствуем

В журнале будут публиковаться на русском и английском языке оригинальные статьи, обзоры и краткие сообщения, отражающие интеграцию химического и биохимического подходов. Основные направления:

- молекулярный дизайн и синтез новых биологически активных соединений;
- биохимические и молекулярные механизмы развития социально значимых заболеваний;
- поиск, валидация и клиническая оценка новых биомаркеров;

- метаболомика, протеомика и другие омиксные технологии в медицине;
- разработка новых химических методов диагностики и тест-систем;
- трансляционные исследования, объединяющие доклиническую химию и клиническую практику;
- биохимические аспекты фармакокинетики и токсикологии.

Почему стоит опубликоваться в нашем журнале сейчас?

Уникальная ниша. Мы даем площадку именно для междисциплинарных работ, которые часто «застревают» между чисто химическими и чисто медицинскими изданиями.

Возможность стать автором-основателем. Публикация в новом журнале — отличный шанс закрепить за своей научной группой статус пионеров в формирующемся издании.

Конструктивное рецензирование. Команда профессиональных рецензентов и редакционная коллегия гарантирует не просто формальную, а глубокую научную оценку представляемых к публикации материалов.

Оперативность. Будучи новым проектом, мы выстраиваем максимально быстрые и прозрачные процессы редакционной обработки.

Хочется выразить отдельные слова благодарности ректору Университета — д.м.н., профессору Дмитрию Олеговичу Иванову за идею создания журнала, поддержку проекта и помощь в организации команды профессионалов с такой широкой международной географией.

В редакционную коллегию входят 33 профессионала: член-корреспондент РАН, 27 докторов и 6 кандидатов медицинских и фармацевтических наук, 16 профессоров, 9 доцентов. Состав редколлегии представляет ведущие образовательные, научные и медицинские организации различных городов России, 5 стран мира. Их имена можно увидеть на сайте и второй странице журнала.

Мы надеемся, что наш журнал станет коммуникативной платформой для научных дискуссий, обмена идеями и результатами исследований, а также будет способствовать внедрению новых научных разработок в практическую медицину. Будем рады видеть результаты ваших фундаментальных и прикладных исследований на страницах нашего журнала.

*Искренне ваш,
главный редактор журнала
«Медицинская химия и клиническая биохимия»
Вадим Анатольевич Каиуро*



Deuterium protium substituens: стратегия создания новых лекарственных препаратов

Екатерина Александровна Попова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Попова Е.А. Deuterium protium substituens: стратегия создания новых лекарственных препаратов. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):7–14.

Поступила: 28.12.2025

Одобрена: 18.02.2026

Принята к печати: 25.04.2026

РЕЗЮМЕ. В данном микрообзоре представлен современный подход к созданию лекарственных препаратов, основанный на изотопной замене протия на дейтерий в структуре биологически активных молекул. Рассмотрены теоретические предпосылки метода, включая феномен первичного кинетического изотопного эффекта, лежащего в основе изменения метаболической стабильности. На примере двух ключевых препаратов — деутетрабеназина и деукравацитиниба — продемонстрированы две стратегии: улучшение фармакокинетических и токсикологических характеристик уже существующего противевого аналога и создание нового препарата *de novo*, изначально содержащего дейтерированный фрагмент. Обсуждены основные ограничения метода, включая синтетические сложности, непредсказуемость кинетического изотопного эффекта и риск метаболического сдвига. Отдельный раздел посвящен текущему состоянию исследований дейтерированных лекарственных препаратов в Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дейтерированные лекарственные препараты, медицинская химия, кинетический изотопный эффект, деутетрабеназин, деукравацитиниб

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

✉ Екатерина Александровна Попова. E-mail: ekaterinaaropova@yandex.ru

© Попова Е.А., 2026

Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal

Журнал медицинской химии и клинической биохимии



2026;1(1):7–14

Review

Deuterium protium substituents: a strategy for the development of new drugs

Ekaterina A. Popova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Popova E.A. Deuterium protium substituents: a strategy for the development of new drugs. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):7–14. (In Russ.).

Received: 28.12.2025

Revised: 18.02.2026

Accepted: 25.04.2026

ABSTRACT. This micro-review presents a modern approach to drug development based on the isotopic substitution of protium with deuterium in biologically active molecules. The theoretical background of the method, including the phenomenon of the primary kinetic isotope effect underlying changes in metabolic stability, is discussed. Using two key drugs, deutetrabenazine and deucravacitinib, the review illustrates two strategies: improving the pharmacokinetic and toxicological profiles of an existing protium analogue and designing a novel drug *de novo* that initially contains a deuterated moiety. The main limitations of the method, including synthetic challenges, unpredictability of primary kinetic isotope effect, and the risk of metabolic switching, are highlighted. A separate section is devoted to the current state of research on deuterated drugs in the Russian Federation

KEYWORDS: deuterated drugs, medicinal chemistry, kinetic isotope effect, deutetrabenazine, deucravacitinib

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Ekaterina A. Popova. E-mail: ekaterinaapopova@yandex.ru

© Popova E.A., 2026



ВВЕДЕНИЕ

Одной из главнейших целей, которой руководствуются исследователи при разработке новых лекарственных средств, является создание препарата, обладающего максимальным терапевтическим эффектом при наименьшем токсическом воздействии на организм. Среди различных подходов к решению этой задачи особого внимания заслуживает концепция замены легкого атома водорода (протия) на его тяжелый изотоп (дейтерий). Минимальные изменения в исходной молекуле, затрагивающие лишь ядра атомов, но не влияющие на электронную структуру и тем более на элементный и количественный атомный состав молекулы, но способные кардинально улучшить характеристики лекарственного средства, делают данный подход особенно привлекательным для исследователей [1–3].

Идея замены протия на дейтерий в молекулах лекарственных препаратов не нова, появившись еще в 1960-х годах, она долгое время оставалась без практической реализации. Поворотным моментом стал 2017 г., когда уполномоченным органом США был одобрен деутетрабеназин — первый в истории препарат, созданный по принципу «дейтериевого переключения» (то есть модификации уже существующего лекарственного препарата). С тех пор эта область активно развивается: если в 2017 г. речь шла лишь об улучшении свойств известных лекарственных препаратов, то в 2022 г. также в США был одобрен первый дейтерированный препарат, созданный *de novo*, — деукравацитиниб [1]. По данным на 2026 г., помимо четырех препаратов, содержащих дейтерий, разрешенных к применению в США, на различных стадиях клинических испытаний находится еще 36 дейтерированных соединений. Это свидетельствует о растущем интересе к лекарственным средствам, содержащим дейтерий в составе молекулы [4]. На момент подготовки данного обзора деутетрабеназин (международное непатентованное название — деутетрабеназин, торговое наименование — Austedo®) на территории Российской Федерации не зарегистрирован. По информации Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) Минздрава России, на отечественном фармацевтическом рынке присутствует только его недеитерированный предшественник — тетрабеназин.

По состоянию на май 2026 г. деукравацитиниб (Sotyktu®) также не входит в число лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Вместе с тем, согласно сведениям открытых реестров, препарат используют в ряде международных клинических исследований, проводимых в России, для оценки его эффективности и безопасности (например, при псориатическом артрите)¹.

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОГО КИНЕТИЧЕСКОГО ИЗОТОПНОГО ЭФФЕКТА

Чем же так интересны препараты, содержащие дейтерий? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо вспомнить о фундаментальном понятии, находящемся на стыке физической органической химии и радиохимии, — кинетическом изотопном эффекте (КИЭ). Количественно КИЭ выражается как отношение констант скоростей реакций для соединений, содержащих различные изотопы [1–3]. Рассмотрим данный эффект на примере связи углерод–водород

¹ Bristol-Myers Squibb Company. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Deucravacitinib Compared With Placebo in Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) Who Are Naïve to Biologic Disease-modifying Anti-rheumatic Drugs [Internet]. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT04908202. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908202> (дата обращения: 29.05.2026).

Bristol-Myers Squibb Company. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deucravacitinib Versus Placebo for the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis Who Are Naïve to Biologic Disease Modifying Antirheumatic Drugs or Had Previously Received TNFα Inhibitor Treatment [Internet]. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT04908189. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908189> (дата обращения: 29.05.2026).

Bristol-Myers Squibb Company. A Study to Evaluate the Drug Levels, Efficacy and Safety of Deucravacitinib in Pediatric Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis [Internet]. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT04772079. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772079> (дата обращения: 29.05.2026).

Bristol-Myers Squibb Company. Многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности деукравацитиниба у пациентов с активным псориатическим артритом, ранее не получавших лечение биологическими препаратами или получавших ранее лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа. Реестр клинических исследований Минздрава России. Номер РКИ: 558 от 22.09.2021. URL: <https://clinonline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/558-22.09.2021.html> (дата обращения: 29.05.2026).

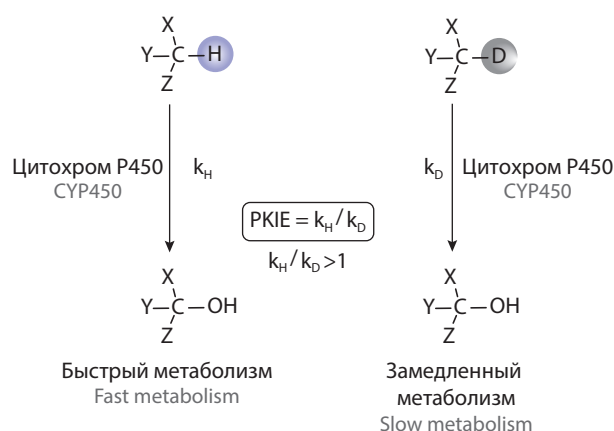


Рис. 1. Схематическое представление первичного кинетического изотопного эффекта (PKIE) при ферментативном окислении (рисунок автора)

Fig. 1. Schematic representation of the primary kinetic isotope effect (PKIE) during enzymatic oxidation (figure by the author)

(рис. 1). В природе существуют три различных изотопа водорода — протий (H), дейтерий (D) и тритий (T). Последние два — в два и три раза соответственно — тяжелее легкого и самого распространенного изотопа — протия. Различие в массах приводит к изменению частоты колебания связи и энергии разрыва — связь между углеродом (изотоп ^{12}C) и дейтерием примерно на 1,2 ккал/моль прочнее, чем аналогичная связь ^{12}C с протием. Из-за этого разорвать связь C–D труднее, а значит, химические реакции с ее участием идут медленнее, — как правило, в 6–10 раз по сравнению с реакциями, в которые вовлечена связь C–H.

Ключевое значение для разработки лекарственных средств имеет так называемый первичный КИЭ. Он наблюдается в тех случаях, когда атом водорода (или дейтерия) отрывается от молекулы на лимитирующей стадии реакции.

Именно такая ситуация возникает при метаболизме лекарственных препаратов под действием ферментов системы цитохрома P450. Эти ферменты часто атакуют «метаболически уязвимые» положения молекулы лекарственного препарата (так называемые soft spots) — например, метильные или метоксильные группы, катализируя отрыв атома водорода от атома углерода. Если в таком уязвимом месте заменить водород на дейтерий, скорость ферментативной реакции может заметно снизиться. Следствием становится увеличение периода полувыведения препарата, сглаживание пиковых концентраций в крови и уменьшение риска образования токсичных метаболитов.

В отличие от первичного, вторичный КИЭ возникает, когда замененный атом дейтерия находится рядом с реакционным центром. Значение вторичного КИЭ обычно невелико (отношения скоростей лежат в диапазоне 1,02–1,40), и этот эффект, как правило, не оказывает существенного влияния на фармакокинетику. Однако в ряде исследований были зафиксированы значимые вторичные КИЭ, но данные требуют дальнейшего изучения, в том числе детального рассмотрения механизмов процессов [1, 5].

ПРИМЕРЫ ДЕЙТЕРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Наиболее наглядно эффективность подхода демонстрируют два препарата, упомянутые нами выше, деутетрабензазин и деукрвацитиниб (рис. 2), при создании каждого из которых была реализована стратегия точечной целенаправленной замены протия на дейтерий.

Деутетрабензазин (Austedo®) является первым одобренным дейтерированным

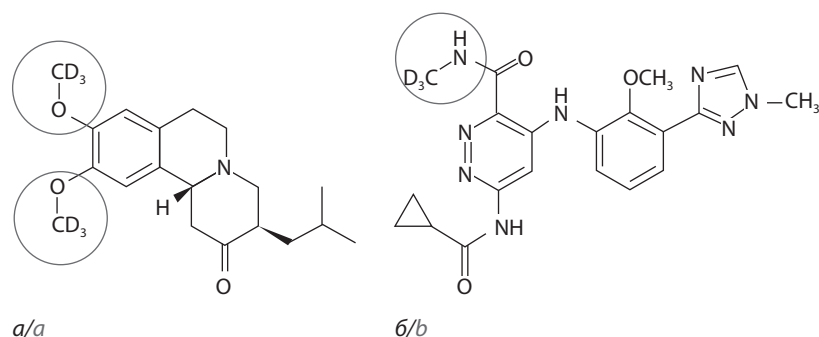


Рис. 2. Химические структуры деутетрабензазина (Austedo®) (a) и деукрвацитиниба (Sotyktu®) (b) (рисунок автора)

Fig. 2. Chemical structures of deutetrabenzazine (Austedo®) (a) and deucravacitinib (Sotyktu®) (b) (figure by the author)

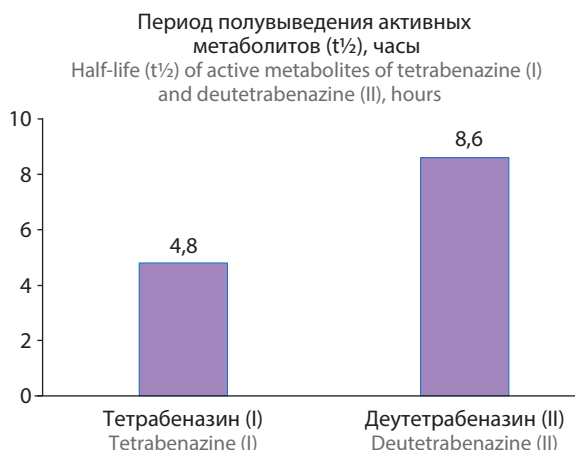


Рис. 3. Сравнение периода полувыведения активных метаболитов тетрабензамина и деутетрабензамина (рисунок подготовлен автором по данным из <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908189>; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772079>)

Fig. 3. Comparison of the half-life of active metabolites of tetrabenazine and deutetabenazine (the figure was prepared by the author based on data from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04908189>; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04772079>)

лекарством, полученным путем прямой модификации известного препарата — тетрабензамина¹. Тетрабензамин применяют для лечения хореи Гентингтона. Активные метаболиты тетрабензамина инактивируются главным образом ферментом CYP2D6. Процесс идет через ферментативное окисление метоксильных групп, что приводит к отщеплению целого метокси-заместителя. В деутетрабензамине атомы водорода в этих метокси-группах заменены на дейтерий ($-O-CD_3$). Согласно данным клинических исследований, время, за которое концентрация активных метаболитов в крови снижается вдвое, при приеме дейтерированного изотополога, по сравнению с содержащим протий, выросло с 4,8 до 8,6 ч. Колебания между максимальной и минимальной концентрациями препарата в плазме стали меньше в 11 раз, что обеспечивает более гладкий и стабильный терапевтический эффект [6, 7] (рис. 3).

Деукравациитиниб (Sotyktu®) — первый дейтерированный препарат *de novo*, одобренный в США для лечения бляшечного псориаза и псо-

риатического артрита² [1]. Здесь дейтерирование решает иную задачу: не столько удлинение периода действия, а повышение безопасности препарата. Деукравациитиниб содержит ключевую структурную единицу — N-метильную группу, наличие которой в определенном положении необходимо для фармакологической активности препарата. Эта же группа является сайтом первичного окислительного метаболизма (реакция N-деметиляции). Замена водорода на дейтерий в этой группе замедляет ее ферментативное окисление, подавляя образование нежелательных метаболитов, что и обеспечивает его высокую селективность [1].

Успех первых двух препаратов стимулировал разработку дейтерированных аналогов и в других терапевтических областях — при разработке препаратов для лечения тяжелых заболеваний легких, в онкологии и психиатрии. Среди наиболее перспективных препаратов-кандидатов, находящихся на поздних стадиях клинических испытаний, можно выделить следующие [4, 8, 9].

- Деупирфенидон для лечения идиопатического легочного фиброза. По результатам фазы IIb применение в максимальной дозе приводит к замедлению ухудшения легочной функции, причем этот эффект был статистически значим по сравнению с плацебо [9].
- DO-2 для терапии MET-зависимого немелкоклеточного рака легкого. Этот дейтерированный ингибитор MET-киназы в фазе I продемонстрировал 100% эффективность, при этом серьезный побочный эффект (периферический отек), который при стандартной терапии встречается у 68–82% пациентов, был практически сведен к минимуму [8].
- CYB003 для лечения депрессии. Дейтерированный аналог псилоцибина получил от Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) статус «прорывной терапии» (breakthrough therapy designation) для лечения большого депрессивного расстройства,

¹ FDA. Austedo (deutetabenazine) prescribing information [Internet]. 2017. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208082s0001b1.pdf (дата обращения: 26.05.2026).

² FDA. Sotyktu (deucravacitinib) prescribing information [Internet]. 2022. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214958s0001b1.pdf (дата обращения: 26.05.2026).

показав быстрое и устойчивое снижение выраженности симптомов¹.

ОГРАНИЧЕНИЯ ДЕЙТЕРИЕВОЙ СТРАТЕГИИ

Несмотря на очевидные преимущества, дейтерирование не является универсальным решением проблемы улучшения различных свойств лекарственных препаратов и сопряжено с рядом ограничений. Первая группа проблем связана с синтезом. В большинстве случаев чрезвычайно сложно, а зачастую практически невозможно получить соединение со 100% изотопной чистотой [10, 11]. Введение дейтерия может быть дорогостоящим, а использование дейтерированных реагентов (таких как LiAlD_4) требует специального оборудования и мер предосторожности из-за их высокой реакционной способности. Кроме того, синтез не всегда позволяет ввести дейтерий в нужное положение молекулы, что ограничивает применимость подхода. Вторая группа проблем носит аналитический характер. Для контроля изотопной чистоты и профиля примесей (в том числе относительного содержания изотопологов) требуются более сложные и дорогостоящие методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией и ЯМР-спектроскопия (спектроскопия ядерного магнитного резонанса) высокого разрешения [12]. При этом регуляторные руководства по стандартизации таких анализов пока находятся на стадии разработки. Наконец, существуют фундаментальные физиологические ограничения. КИЭ непредсказуем — замена водорода на дейтерий в одном положении может замедлить метаболизм по одному пути, но перенаправить его на альтернативный и привести к образованию новых, подчас более токсичных метаболитов («метаболический сдвиг») [2, 5]. Кроме того, эффект может быть незначительным, если лимитирующая стадия метаболизма не связана с разрывом связи C–H. Все это требует тщательного доклинического изучения каждого конкретного препарата-кандидата, что увеличивает время и стоимость разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия дейтерирования прочно заняла место среди эффективных инструментов ме-

дицинской химии. Путь от теоретической концепции до создания успешных коммерческих препаратов наглядно показывает: даже самое минимальное изменение структуры — замена водорода на дейтерий в «метаболически уязвимом» положении — способно кардинально улучшить фармакологические свойства препарата. Основные ограничения метода (непредсказуемость КИЭ в сложных биологических системах) сохраняются, однако опыт создания деутетрабеназина и деукравацитиниба вселяет уверенность в возможность дальнейшего раскрытия потенциала этого подхода [1, 4].

В целом, хотя в настоящее время на российском фармацевтическом рынке отсутствуют коммерческие препараты, созданные по стратегии дейтерирования, интерес к данному подходу со стороны научного сообщества и фармацевтических компаний неуклонно растет. Так, сотрудниками Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) был разработан эффективный метод органокаталитического дейтерирования различных органических соединений, в том числе фармацевтически значимых субстанций. В ходе исследований с использованием этого подхода впервые удалось провести селективное дейтерирование ловастина — важного лекарственного препарата для снижения уровня холестерина в крови [10]. Помимо ИОХ РАН, активные исследования в этом направлении ведут ученые Курчатовского института и других организаций, что позволяет говорить о существовании необходимого научного потенциала для будущего развития этой области в Российской Федерации [11].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.А. Попова — концептуализация, написание текста, анализ литературы, создание иллюстраций, окончательное редактирование.

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При подготовке статьи искусственный интеллект использовался исключительно для проверки орфографии, пунктуации и стилистики текста.

¹ Helus. HLP003 [Internet]. URL: <https://www.helus.com/hlp003/> (дата обращения: 01.06.2026).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. E.A. Popova — conceptualization, writing of the manuscript, literature analysis, figure preparation, final editing.

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Generative AI. During the preparation of this article, artificial intelligence was used solely for checking spelling, punctuation, and text style.

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Martino R.M.C., Maxwell B.D., Pirali T. Deuterium in drug discovery: progress, opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(7):562–584. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00703-8>.
2. Pirali T., Serafini M., Cargnin S., Genazzani A.A. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry. *J Med Chem.* 2019;62(11):5276–5297. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01808>.
3. Gant T.G. Using Deuterium in Drug Discovery: Leaving the Label in the Drug. *J Med Chem.* 2014;57(9):3595–3611. <https://doi.org/10.1021/jm4007998>.
4. Zhou X., Ni X., Xu H., Yin L. Analysis of the Development Status and Advantages of Deuterated Drugs. *Chinese Pharmaceutical Journal.* 2025;60(21). <https://doi.org/10.11669/cpj.2025.21.006>. URL: https://journal11.magtechjournal.com/Jwk_zgyxzz/CN/10.11669/cpj.2025.21.006 (дата обращения: 29.05.2026).
5. Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Шевченко К.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Дейтериевые аналоги лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал.* 2025;59(10):43–55. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2025-59-10-43-55>.
6. Schneider F., Stamler D., Bradbury M., Loupe P.S., Hellriegel E., Cox D.S. et al. Pharmacokinetics of Deutetrabenazine and Tetrabenazine: Dose Proportionality and Food Effect. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(6):647–659. <https://doi.org/10.1002/cpdd.882>.
7. Schneider F., Bradbury M., Baillie T.A., Stamler D., Hellriegel E., Cox D.S. et al. Pharmacokinetic and Metabolic Profile of Deutetrabenazine (TEV-50717) Compared With Tetrabenazine in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci.* 2020;13(4):707–717. <https://doi.org/10.1111/cts.12754>.
8. Perera T.P.S., Prenen H., Galot R., Cortot A., Swaldz A., Dekeyser B. et al. Preliminary Safety and PK of the MET-TKI DO-2 in Advanced Solid Tumors With MET Aberrations: Phase I Study. *Journal of Thoracic Oncology.* 2025;20(10, Suppl. 1):S574. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.09.1081>.
9. Maher T.M., Tzouveleakis A., Hamblin M., Kulkarni T., Shore J., Tomos I. et al., ELEVATE IPF Investigators.

Deupirfenidone Compared to Placebo and Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: ELEVATE IPF Phase 2b Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2025;211(Suppl.):A7046. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.2025.211.abstracts.a7046>.

10. Galkin K.I., Gordeev E.G., Ananikov V.P. Organocatalytic Deuteration Induced by the Dynamic Covalent Interaction of Imidazolium Cations with Ketones. *Advanced Synthesis & Catalysis.* 2021;363(5):1368–1378. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001507>.
11. Сыроешкин А.В., Елизарова Т.Е., Плетенева Т.В., Успенская Е.В., Левицкая О.В., Злацкий И.А., Максимова Т.В. Влияние дейтерия на свойства фармацевтических субстанций (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020;9(2):24–32. EDN: MKYMAK. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-24-32>.
12. Stokvis E., Rosing H., Beijnen J.H. Stable isotopically labeled internal standards in quantitative bioanalysis using liquid chromatography/mass spectrometry: necessity or not? *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2005;19(3):401–407. <https://doi.org/10.1002/rcm.1790>.

REFERENCES

1. Di Martino R.M.C., Maxwell B.D., Pirali T. Deuterium in drug discovery: progress, opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(7):562–584. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00703-8>.
2. Pirali T., Serafini M., Cargnin S., Genazzani A.A. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry. *J Med Chem.* 2019;62(11):5276–5297. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01808>.
3. Gant T.G. Using Deuterium in Drug Discovery: Leaving the Label in the Drug. *J Med Chem.* 2014;57(9):3595–3611. <https://doi.org/10.1021/jm4007998>.
4. Zhou X., Ni X., Xu H., Yin L. Analysis of the Development Status and Advantages of Deuterated Drugs. *Chinese Pharmaceutical Journal.* 2025;60(21). <https://doi.org/10.11669/cpj.2025.21.006>. URL: https://journal11.magtechjournal.com/Jwk_zgyxzz/CN/10.11669/cpj.2025.21.006 (accessed: 29.05.2026).

5. Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Shevchenko K.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Deĵterievye analogi lekarstvennyh sredstv. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2025;59(10):43–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2025-59-10-43-55>.
6. Schneider F., Stamler D., Bradbury M., Loupe P.S., Hellriegel E., Cox D.S. et al. Pharmacokinetics of Deutetabenazine and Tetrabenazine: Dose Proportionality and Food Effect. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021;10(6):647–659. <https://doi.org/10.1002/cpdd.882>.
7. Schneider F., Bradbury M., Baillie T.A., Stamler D., Hellriegel E., Cox D.S. et al. Pharmacokinetic and Metabolic Profile of Deutetabenazine (TEV-50717) Compared With Tetrabenazine in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci*. 2020;13(4):707–717. <https://doi.org/10.1111/cts.12754>.
8. Perera T.P.S., Prenen H., Galot R., Cortot A., Swaldz A., Dekeyser B. et al. Preliminary Safety and PK of the MET-TKI DO-2 in Advanced Solid Tumors With MET Aberrations: Phase I Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2025;20(10, Suppl. 1):S574. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.09.1081>.
9. Maher T.M., Tzouveleakis A., Hamblin M., Kulkarni T., Shore J., Tomos I. et al., ELEVATE IPF Investi-
gators. Deupirfenidone Compared to Placebo and Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: ELEVATE IPF Phase 2b Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2025;211(Suppl.):A7046. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.2025.211.abstracts.a7046>.
10. Galkin K.I., Gordeev E.G., Ananikov V.P. Organocatalytic Deuteration Induced by the Dynamic Covalent Interaction of Imidazolium Cations with Ketones. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2021;363(5):1368–1378. <https://doi.org/10.1002/adsc.202001507>.
11. Syroeshkin A.V., Elizarova T.E., Pleteneva T.V., Uspenskaya E.V., Levitskaya O.V., Zlatskiy I.A., Maksimova T.V. The Influence of Deuterium on the Properties of Pharmaceutical Substances (Review). *Drug development and registration*. 2020;9(2):24–32. (In Russ.). EDN: MKYMAK. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-24-32>.
12. Stokvis E., Rosing H., Beijnen J.H. Stable isotopically labeled internal standards in quantitative bioanalysis using liquid chromatography/mass spectrometry: necessity or not? *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2005;19(3):401–407. <https://doi.org/10.1002/rcm.1790>.

Об авторе

✉ **Екатерина Александровна Попова** — к.х.н., доцент, доцент кафедры общей и медицинской химии имени профессора В.В. Хорунжего.
E-mail: ekaterinaapopova@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-5868-6437>; SPIN: 998045

Author' info

✉ **Ekaterina A. Popova** — Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor, Associate Professor, Dept. of General and Medical Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy.
E-mail: ekaterinaapopova@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0001-5868-6437>; SPIN: 998045



Оценка влияния агониста рецепторов инкретиннов на показатели липидного и углеводного обмена при экспериментальной хронической гиперлипидемии у крыс

Николай Сергеевич Деданишвили, Сарнг Саналович Пюрвеев,
Екатерина Геннадьевна Батоцыренова, Вадим Анатольевич Кашуро,
Андрей Глебович Васильев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Васильев А.Г. Оценка влияния агониста рецепторов инкретиннов на показатели липидного и углеводного обмена при экспериментальной хронической гиперлипидемии у крыс. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):15–24.

Поступила: 20.02.2026

Одобрена: 20.04.2026

Принята к печати: 20.05.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Нарушения липидного обмена — один из ключевых факторов развития атеросклероза, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа. В последние годы особый интерес вызывают препараты инкретинного ряда, оказывающие не только антигипергликемическое, но и выраженное метаболическое действие. Тирзепатид, являющийся двойным агонистом рецепторов глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (GIP) и глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), продемонстрировал способность улучшать показатели липидного и углеводного обмена в клинических исследованиях, однако его эффекты в условиях экспериментальной хронической гиперлипидемии изучены недостаточно. **Цель исследования** — оценить влияние тирзепатида на показатели липидного и углеводного обмена у крыс с экспериментальной хронической гиперлипидемией, индуцированной высокожировой высокохолестериновой диетой. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс линии Wistar (n=24). Хроническую гиперлипидемию моделировали путем назначения высокожировой высокохолестериновой диеты в течение 4 недель. Животные были распределены на пять групп: интактный контроль, группа гиперхолестериновой диеты, а также группы гиперхолестериновой диеты в сочетании с тирзепатидом. Тирзепатид вводили подкожно в дозе 0,30 мг/кг один раз в сутки в течение последних 7 дней эксперимента на фоне продолжающегося потребления гиперхолестериновой диеты. В сыворотке крови определяли концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы ферментативно-колориметрическим методом. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** У животных, получавших высокожировую высокохолестериновую диету, выявлены выраженные метаболические нарушения, проявлявшиеся повышением концентрации общего холестерина в 3,7 раза ($3,741 \pm 0,382$ против $0,999 \pm 0,123$ ммоль/л; $p < 0,0001$), триацилглицеридов в

✉ Николай Сергеевич Деданишвили. E-mail: votrenicolas@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026



2,8 раза ($2,275 \pm 0,115$ против $0,804 \pm 0,096$ ммоль/л; $p < 0,0001$) и глюкозы на 38,7% ($7,20 \pm 0,24$ против $5,19 \pm 0,47$ ммоль/л; $p = 0,0019$) по сравнению с интактным контролем. Введение тирзепатида сопровождалось достоверным снижением концентрации общего холестерина до $2,548 \pm 0,141$ ммоль/л ($-31,9\%$; $p = 0,0109$), триацилглицеридов до $1,174 \pm 0,069$ ммоль/л ($-48,4\%$; $p < 0,0001$) и глюкозы до $5,653 \pm 0,096$ ммоль/л ($-21,4\%$; $p < 0,0001$) относительно животных группы гиперхолестериновой диеты. Наиболее выраженный эффект тирзепатида наблюдался в отношении снижения уровня триацилглицеридов. **Выводы.** Четырехнедельное применение высокожировой высокохолестериновой диеты приводит к формированию экспериментальной хронической гиперлипидемии с нарушениями липидного и углеводного обмена. Семидневное введение тирзепатида при продолжающемся потреблении гиперхолестериновой диеты достоверно улучшило метаболические показатели, снизило концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы в сыворотке крови. Полученные данные подтверждают перспективность двойных агонистов рецепторов GIP/GLP-1 для коррекции метаболических нарушений, ассоциированных с хронической гиперлипидемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая гиперлипидемия, высокожировая высокохолестериновая диета, тирзепатид, GLP-1, GIP, общий холестерин, триацилглицериды, глюкоза

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.



Evaluation of the influence of an incretinous receptor agonist on lipid and carbohydrate metabolism indicators in experimental chronic hyperlipidemia in rats

Nikolay S. Dedanishvili, Sarng S. Pyurveev, Ekaterina G. Batotsyrenova, Vadim A. Kashuro, Andrey G. Vasiliev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

For citation: Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Vasiliev A.G. Evaluation of the influence of an incretinous receptor agonist on lipid and carbohydrate metabolism indicators in experimental chronic hyperlipidemia in rats. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):15–24. (In Russ.).

Received: 20.01.2026

Revised: 20.04.2026

Accepted: 20.05.2026

ABSTRACT. Introduction. Lipid metabolism disorders are key factors in the development of atherosclerosis, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Incretin-based drugs, which possess not only antihyperglycemic but also pronounced metabolic effects, have attracted particular interest in recent years. Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, has demonstrated the ability to improve lipid and carbohydrate metabolism in clinical studies; however, its effects in experimental chronic hyperlipidemia have not been adequately studied. **Aim of the study:** to evaluate the effects of tirzepatide on lipid and carbohydrate metabolism in rats with experimental chronic hyperlipidemia induced by a high-fat, high-cholesterol diet. **Materials and methods.** The study was performed on mature male Wistar rats ($n=24$). Chronic hyperlipidemia was modeled by administering a high-fat, high-cholesterol diet for 4 weeks. Animals were divided into five groups: intact control, a hypercholesterol diet, and a hypercholesterol diet combined with tirzepatide. Tirzepatide was administered subcutaneously at a dose of 0.30 mg/kg once daily during the final 7 days of the experiment while the animals continued to consume the high-cholesterol diet. Serum total cholesterol, triacylglycerols, and glucose concentrations were determined using an enzymatic colorimetric method. Statistical data processing was performed using GraphPad Prism 10.0. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In animals fed a high-fat, high-cholesterol diet, the development of pronounced metabolic disorders was revealed, manifested by an increase in the concentration of total cholesterol by 3.7 times (3.741 ± 0.382 versus 0.999 ± 0.123 mmol/l; $p < 0.0001$), triacylglycerols by 2.8 times (2.275 ± 0.115 versus 0.804 ± 0.096 mmol/l; $p < 0.0001$) and glucose by 38.7% (7.20 ± 0.24 versus 5.19 ± 0.47 mmol/l; $p = 0.0019$) compared to the intact control. Administration of tirzepatide resulted in a significant reduction in total cholesterol to 2.548 ± 0.141 mmol/L (-31.9% ; $p = 0.0109$), triacylglycerols to 1.174 ± 0.069 mmol/L (-48.4% ; $p < 0.0001$), and glucose to 5.653 ± 0.096 mmol/L (-21.4% ; $p < 0.0001$) relative to animals on the hypercholesterol diet. The most pronounced effect of tirzepatide was observed in reducing triacylglycerol levels. **Conclusions.** Four weeks of high-fat, high-cholesterol diet resulted in experimental chronic hyperlipidemia, accompanied by lipid and carbohydrate metabolism disorders. Seven-day administration of tirzepatide during continued consumption of a high-fat, high-cholesterol diet significantly improved metabolic parameters, reducing serum concentrations of total cholesterol, triacylglycerols, and glucose. These data support the potential of dual GIP/GLP-1 receptor agonists for the correction of metabolic disorders associated with chronic hyperlipidemia.

KEYWORDS: chronic hyperlipidemia, high-fat, high-cholesterol diet, tirzepatide, GLP-1, GIP, total cholesterol, triacylglycerols, glucose

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Nikolay S. Dedanishvili. E-mail: votrenicolas@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения липидного обмена являются одной из ведущих причин развития атеросклероза и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний, остающихся основной причиной смертности во всем мире. Хроническая дислипидемия характеризуется повышением концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и атерогенных липопротеинов, что сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и нарушением углеводного обмена. Сочетание гиперлипидемии и инсулинорезистентности рассматривают как ключевое звено патогенеза метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [1, 2].

Для изучения механизмов развития дислипидемии и поиска новых подходов к ее фармакологической коррекции широко применяют экспериментальные модели, основанные на использовании высокожировых и высокохолестериновых диет. Длительное введение животным рациона, содержащего повышенное количество холестерина, хлестовой кислоты и насыщенных жиров, позволяет воспроизвести увеличение концентрации общего холестерина и триацилглицеридов в сыворотке крови, а также развитие морфофункциональных изменений печени и сосудистой стенки, сходных с таковыми при метаболических нарушениях у человека [3–5].

В последние годы значительный интерес исследователей привлекают препараты, воздействующие на инкретиновую систему. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) первоначально были разработаны для лечения сахарного диабета 2-го типа благодаря способности усиливать глюкозозависимую секрецию инсулина, подавлять высвобождение глюкагона и замедлять эвакуацию содержимого желудка. Однако накопленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что их терапевтический потенциал выходит далеко за пределы контроля гликемии [6].

Применение эксенатида и семаглутида сопровождается снижением концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триацилглицеридов, а также улучшением показателей инсулинорезистентности и массы тела [7, 8]. Предполагают, что данные эффекты могут быть обусловлены не только уменьшением потребления пищи и снижением массы жировой ткани, но и прямым влиянием на

печеночный липидный обмен посредством регуляции активности ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктаза), экспрессии SREBP-1c (sterol regulatory element-binding proteins) и белков, участвующих в транспорте холестерина [9].

Особое внимание в настоящее время уделяют тирзепатиду — первому представителю класса двойных агонистов рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) и GLP-1. Согласно результатам клинических исследований и метаанализов, тирзепатид способствует выраженному улучшению липидного профиля, снижая уровни общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триацилглицеридов, одновременно благоприятно влияет на показатели углеводного обмена и массу тела [10–12]. Несмотря на активно накапливающиеся клинические данные, сравнительная оценка эффектов различных агонистов рецепторов инкретинов в условиях экспериментальной хронической гиперлипидемии недостаточно изучена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительную оценку влияния эксенатида, семаглутида и тирзепатида на показатели липидного и углеводного обмена у крыс с экспериментальной хронической гиперлипидемией, индуцированной высокожировой высокохолестериновой диетой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные. Исследование выполнено на половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 220–260 г, полученных из сертифицированного питомника лабораторных животных «Рапполово». Животных содержали в условиях вивария при температуре воздуха 22 ± 2 °C, относительной влажности 50–60% и режиме освещения 12:12 ч (свет/темнота), обеспечивая свободный доступ к воде и корму. Перед началом эксперимента крысы проходили 7-дневный период акклиматизации.

Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS № 123, 1986), Директивы Европейского парламента 2010/63/EU и действующих национальных нормативных



документов, регламентирующих работу с лабораторными животными [13].

Моделирование хронической гиперлипидемии. Хроническую гиперлипидемию индуцировали путем поддержания высокожировой высокохолестериновой диеты в течение 4 недель. Диета содержала 45% энергетической ценности за счет животного жира, 2,5% холестерина (Sigma-Aldrich, США) и 0,5% холевой кислоты (Sigma-Aldrich, США), способствующей повышению абсорбции холестерина в желудочно-кишечном тракте. Состав экспериментальной диеты (в расчете на 1 кг корма) включал: гранулированный корм — 750 г, свиной жир — 450 г, подсолнечное масло — 100 г, сухое молоко — 500 г, пищевой холестерин — 87 г и воду — 100 г. За период эксперимента одна крыса потребляла в среднем около 2000 г корма с повышенным содержанием холестерина.

Экспериментальный дизайн. Животные были случайным образом распределены на три группы по 8 животных в каждой: 1-я группа — интактный контроль, в которой животные получали стандартный рацион и эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида; 2-я группа — животные с экспериментальной хронической гиперхолестеринемией (ГХС), получавшие высокожировую высокохолестериновую диету в течение 4 недель; 3-я группа — ГХС + тирзепатид. После формирования модели ГХС животным 3-й группы на фоне высокожировой диеты в течение последних 7 суток эксперимента вводили исследуемые препараты.

Фармакологические вещества. Тирзепатид применяли подкожно в дозе 0,30 мг/кг один раз в сутки. Животные контрольной группы и группы ГХС получали эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида.

Забор биологического материала. На 30-е сутки эксперимента после ночного голодания (12 ч) животных выводили из опыта методом быстрой декапитации под кратковременной ингаляционной анестезией. Кровь собирали в пробирки без антикоагулянта и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут для получения сыворотки. Образцы хранили при температуре -80°C до проведения биохимических исследований.

Биохимические исследования. В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина, триацилглицеридов и глю-

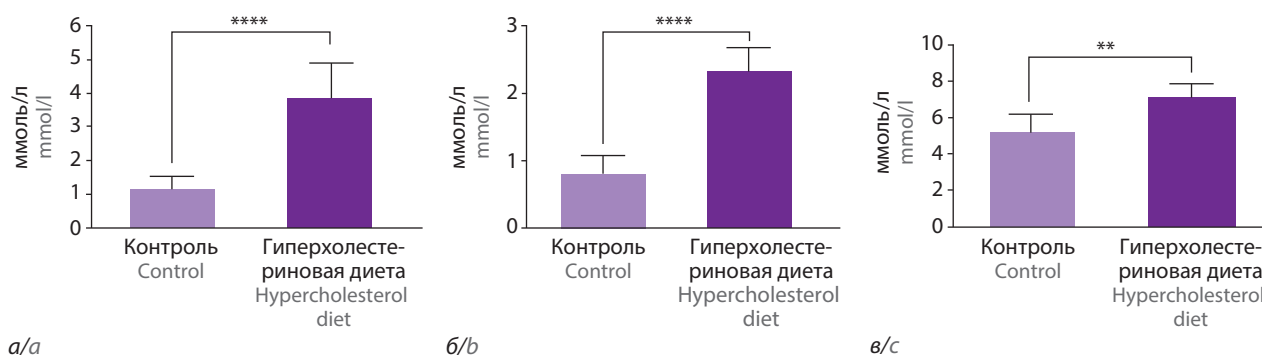
козы ферментативно-колориметрическим методом с помощью стандартных диагностических наборов в соответствии с инструкциями производителя. Оптическую плотность измеряли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Stat Fax 3300 (Awareness Technology Inc., США). Концентрации исследуемых показателей рассчитывали автоматически по калибровочным кривым и выражали в ммоль/л.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы GraphPad Prism версии 10.0 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm \text{SEM}$). Для определения различий между группами «Контроль» и «ГХС-диета», а также между группами «ГХС-диета» и «ГХС + тирзепатид» применяли двусторонний непарный t-критерий Стьюдента. Величину эффекта оценивали с применением коэффициента η^2 (eta-squared). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, получавших высокожировую высокохолестериновую диету, отмечены выраженные нарушения липидного и углеводного обмена по сравнению с интактными крысами. Так, концентрация общего холестерина (рис. 1, а) увеличивалась с $0,999 \pm 0,123$ ммоль/л в контрольной группе до $3,741 \pm 0,382$ ммоль/л у животных группы ГХС-диеты, то есть была приблизительно в 3,7 раза больше относительно контроля ($t=6,838$; $df=14$; $p < 0,0001$; $\eta^2=0,770$). Одновременно у животных группы ГХС-диеты наблюдалось выраженное повышение концентрации триацилглицеридов (рис. 1, б). Средний уровень данного показателя возрастал с $0,804 \pm 0,096$ ммоль/л у интактных животных до $2,275 \pm 0,115$ ммоль/л, что соответствовало увеличению примерно в 2,8 раза ($t=9,832$; $df=14$; $p < 0,0001$; $\eta^2=0,874$).

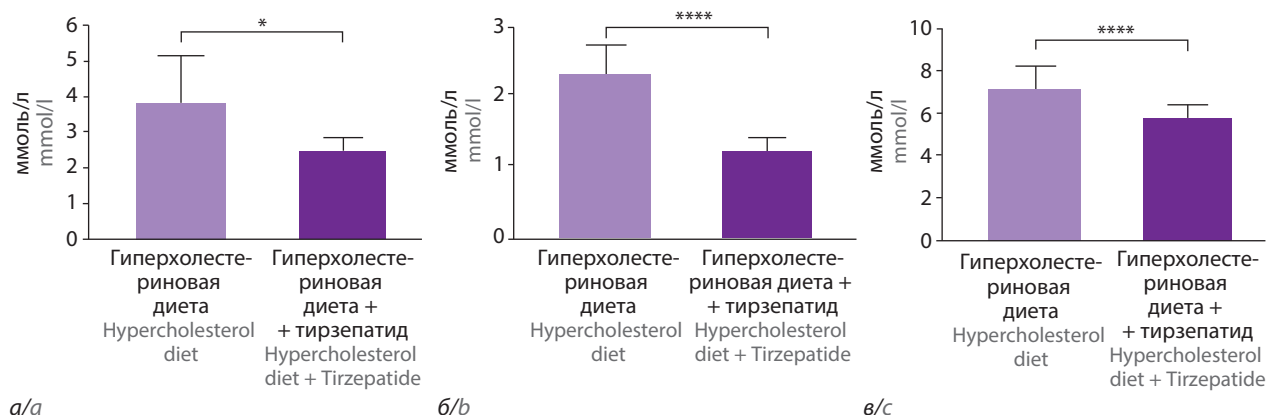
Наряду с изменениями липидного профиля у животных, получавших ГХС-диету, отмечалось статистически значимое повышение концентрации глюкозы (рис. 1, в) в сыворотке крови. Средний уровень глюкозы увеличивался с $5,19 \pm 0,47$ ммоль/л в контрольной группе до



Данные представлены как среднее $\pm$ SEM. Статистическая значимость: ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ (t-тест).
Data are presented as mean $\pm$ SEM. Statistical significance: ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$ (t-test).

Рис. 1. Влияние высокожировой высокохолестериновой диеты на показатели липидного и углеводного обмена у крыс: а — уровень общего холестерина; б — уровень триацилглицеридов; в — уровень глюкозы (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 1. Effects of a high-fat, high-cholesterol diet on lipid and glucose metabolism parameters in rats: а — total cholesterol level; б — triglycerides levels; в — glucose level (the figure prepared by the authors)



Данные представлены как среднее значение $\pm$ SEM. Статистическая значимость: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$ (t-тест)
Data are presented as mean $\pm$ SEM. Statistical significance: * $p < 0,05$; **** $p < 0,0001$ (t-test)

Рис. 2. Влияние тирзепатида на показатели липидного и углеводного обмена у крыс с экспериментальной хронической гиперлипидемией: а — уровень общего холестерина; б — уровень триацилглицеридов; в — уровень глюкозы (рисунок подготовлен авторами)

Fig. 2. Effects of tirzepatide on lipid and glucose metabolism parameters in rats with experimental chronic hyperlipidemia: а — total cholesterol level; б — triglycerides levels; в — glucose level (the figure prepared by the authors)

$7,20 \pm 0,24$ ммоль/л, что было на 38,7% больше относительно интактных крыс ($t=3,811$; $df=14$; $p=0,0019$; $\eta^2=0,509$).

У животных с экспериментальной ГХС, получавших тирзепатид на фоне потребления высокожировой высокохолестериновой диеты, зарегистрировано достоверное улучшение показателей липидного и углеводного обмена по сравнению с крысами группы ГХС-диеты.

Так, концентрация общего холестерина (рис. 2, а) снижалась с $3,741 \pm 0,382$ до $2,548 \pm 0,141$ ммоль/л, что соответствовало уменьшению показателя на 31,9% ($t=2,933$; $df=14$; $p=0,0109$;

$\eta^2=0,381$). Уровень триацилглицеридов (рис. 2, б) уменьшался с $2,275 \pm 0,115$ до $1,174 \pm 0,069$ ммоль/л, что соответствовало снижению на 48,4% относительно животных, получавших только ГХС-диету ($t=8,201$; $df=14$; $p < 0,0001$; $\eta^2=0,828$). Одновременно наблюдалось достоверное снижение концентрации глюкозы (рис. 2, в) в сыворотке крови с $7,195 \pm 0,237$ до $5,653 \pm 0,096$ ммоль/л, что составило 21,4% ($t=6,043$; $df=14$; $p < 0,0001$; $\eta^2=0,723$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что четырехнедельное применение высо-

кожировой высокохолестериновой диеты сопровождалось формированием выраженных нарушений липидного и углеводного обмена у крыс. У животных группы ГХС-диеты отмечалось значительное повышение концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы по сравнению с интактным контролем. Эти изменения подтверждают адекватность использованной экспериментальной модели хронической гиперлипидемии, поскольку сочетанное увеличение показателей липидного профиля и гликемии отражает развитие комплексных метаболических нарушений, характерных для дислипидемии, инсулинорезистентности и ранних проявлений метаболического синдрома [14–16].

Выраженное повышение уровня общего холестерина и триацилглицеридов у животных, получавших ГХС-диету, согласуется с данными современных экспериментальных исследований, согласно которым высокожировой и высокохолестериновый рацион вызывает накопление липидов в сыворотке крови и печени, нарушает транспорт холестерина и способствует развитию метаболически неблагоприятного фенотипа [14, 15]. При этом умеренное, но статистически значимое повышение концентрации глюкозы у животных группы ГХС-диеты может отражать снижение чувствительности тканей к инсулину на фоне липотоксичности, увеличения поступления свободных жирных кислот и нарушения печеночного углеводного обмена.

Введение тирзепатида на фоне продолжающегося потребления высокожировой высокохолестериновой диеты приводило к достоверному уменьшению концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы. Наиболее выраженный эффект был зарегистрирован в отношении триацилглицеридов, уровень которых снижался почти вдвое по сравнению с группой ГХС-диеты. Данный результат имеет большое значение, поскольку гипертриацилглицеридемия является одним из ключевых компонентов атерогенной дислипидемии и тесно связана с инсулинорезистентностью, нарушением функции печени и повышенным сердечно-сосудистым риском.

Метаболические эффекты тирзепатида могут быть обусловлены его двойным агонизмом в отношении рецепторов GIP и GLP-1. Активация GLP-1-рецепторов способствует глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина, пода-

влению секреции глюкагона, снижению потребления пищи и улучшению контроля гликемии. В свою очередь, вовлечение GIP-сигналикации может дополнительно влиять на энергетический обмен, функцию жировой ткани и липидный профиль. Современные клинические и метааналитические данные подтверждают, что тирзепатид улучшает показатели углеводного обмена и благоприятно влияет на липидный профиль, включая уменьшение концентрации общего холестерина и триацилглицеридов [17–19].

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами современных работ, показывающих, что препараты инкретинового ряда оказывают не только антигипергликемическое, но и более широкое метаболическое действие. При этом снижение уровня триацилглицеридов и холестерина на фоне тирзепатида может быть вызвано не только уменьшением потребления пищи, но и изменением печеночного липидного обмена, снижением липогенеза, улучшением чувствительности тканей к инсулину и модуляцией обмена жирных кислот. Таким образом, тирзепатид в условиях экспериментальной хронической гиперлипидемии проявляет комплексное корригирующее действие, затрагивающее как липидный, так и углеводный обмен.

В настоящем исследовании оценивали только базовые биохимические показатели сыворотки крови: общий холестерин, триацилглицериды и глюкозу. Для более полной характеристики механизмов действия тирзепатида в дальнейшем целесообразно дополнительно изучить фракции липопротеинов, уровень инсулина, индекс инсулинорезистентности, активность ферментов, отражающих функциональное состояние печени, гистологическое строение тканей печени и экспрессию генов, связанных с липогенезом, β -окислением жирных кислот и инкретиновой сигнализацией.

Выводы

1. Четырехнедельное применение высокожировой высокохолестериновой диеты у крыс приводит к формированию экспериментальной хронической гиперлипидемии, проявляющейся значимым повышением концентрации общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы в сыворотке крови.

2. Семидневное введение тирзепатида на фоне сформированной хронической гиперли-

пидемии достоверно улучшает показатели липидного и углеводного обмена, снижая уровень общего холестерина, триацилглицеридов и глюкозы; наиболее выраженный эффект препарата отмечен в отношении триацилглицеридов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.С. Деданишвили — разработка дизайна исследования, проведение экспериментальной работы, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка первого варианта рукописи; С.С. Пюрвеев — концепция исследования, научное руководство работой, анализ и интерпретация результатов, редактирование и доработка рукописи; Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро — подготовка материалов к публикации; А.Г. Васильев — консультирование по методологии исследования, участие в интерпретации результатов, критическое редактирование рукописи.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами

(Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. N.S. Dedanishvili contributed to the study design, performed the experimental work, analyzed and interpreted the data, and prepared the first draft of the manuscript; S.S. Pyurveev conceived the study, supervised the research, participated in the analysis and interpretation of the results, and critically revised and edited the manuscript; E.G. Batotsyrenova, V.A. Kashuro contributed to the preparation of the materials for publication; A.G. Vasiliev provided methodological guidance, contributed to the interpretation of the findings, and critically revised the manuscript.

All authors made a significant contribution to the preparation of this article, participated in discussing its content, and read and approved the final version of the manuscript before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Generative AI. No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364–373. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>.
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592:524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
3. Кондратенко А.А., Прохорова Н.Д., Минченко А.А. и др. Морфофункциональное состояние печени крыс при моделировании жирового гепатоза и измененном тиреоидном статусе. *Российские биомедицинские исследования.* 2024;9(3):5–14. <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.58.48.001>.
4. Деданишвили Н.С., Помигалова А.М., Баннова А.В. и др. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени. *Forcipe.* 2023;6(S2):1002–1003.
5. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д. и др. Анторекс, новый антагонист рецепторов орексина, снижает компульсивное переедание у крыс, вызванное отлучением от матери в раннем онтогенезе. *Медицинский альянс.* 2024;12(1):84–90. <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-84-90>.
6. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-Like Peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
7. Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Vasiliev A.G. et al. Evolution of the incretin system comprehension. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2026;17(1):74–84. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.18.57.008>.
8. Tóth L.I., Páll D., Czopf L. et al. Semaglutide improves lipid subfraction profiles in patients with type 2 diabetes



- mellitus. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5951. <https://doi.org/10.3390/ijms26125951>.
9. Gul U., Khan M.A., Ahmed M. et al. A comprehensive review of the role of GLP-1 agonists in cardiometabolic diseases. *Cureus.* 2024;16(12):e77675. <https://doi.org/10.7759/cureus.77675>.
10. Kanbay M., Copur S., Siritopol D. et al. Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(10):2803–2814. <https://doi.org/10.1111/dom.15186>.
11. Heise T., Mari A., DeVries J.H., Urva S., Li J. et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):418–429. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00085-7).
12. Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Лебедев А.А. и др. Антиаддитивный потенциал двойного агониста инкретиновых рецепторов тирзепатида в тесте на эмоциональное переживание, вызванное внутримозговой самостимуляцией. *Педиатр.* 2025;16(5):44–55. <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.21.005>.
13. Бонитенко Е.Ю., Кашуро В.А., Башарин В.А. Вопросы моделирования в экспериментальной токсикологии и медицине. Биомодели нулевого порядка. *Медицина труда и промышленная экология.* 2022;62(11):718–732. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>.
14. Szudzik M., Mencil J., Bujak-Gizycka B. et al. Normal caloric intake with high-fat diet induces metabolic disturbances and adaptive changes in cholesterol metabolism in rats. *Sci Rep.* 2024;14:24193. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74193-y>.
15. Sidorova Y.S., Klyueva N.N., Okunevich I.V. et al. The influence of a high-cholesterol diet and forced physical activity on biomarkers of lipid metabolism and intestinal microbiota in Wistar rats. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5383. <https://doi.org/10.3390/ijms25105383>.
16. Bays H.E., Taub P.R., Epstein E. et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: a joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2024;18(2):e45–e102. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.01.003>.
17. Mahar M.U., Mahmud O., Ahmed S., Qureshi S.A., Kakar W.G., Fatima S.S. The effects of tirzepatide on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obes Metab Syndr.* 2024;33(4):348–359. <https://doi.org/10.7570/jomes24008>.
18. Mather K.J., Frias J.P., Nauck M.A. et al. Improvements in post-challenge lipid response following tirzepatide treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(4):1470–1479. <https://doi.org/10.1111/dom.15365>.
19. Hong I., Lee J., Kim S. et al. Effects of tirzepatide on low-density lipoprotein cholesterol levels in adults: a systematic review. *Cureus.* 2025;17:e390268. <https://doi.org/10.7759/cureus.390268>.

REFERENCES

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364–373. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004>.
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592:524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
3. Kondratenko A.A., Prokhorova N.D., Minchenko A.A. et al. Morphofunctional state of the rat liver in experimental fatty hepatosis under altered thyroid status. *Russian Biomedical Research.* 2024;9(3):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.58.48.001>.
4. Dedanishvili N.S., Pomigalova A.M., Bannova A.V. et al. Comparative characteristics of fatty liver degeneration models. *Forcipe.* 2023;6(Suppl. 2):1002–1003. (In Russ.).
5. Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Nadbitova N.D. et al. Antorex, a novel orexin receptor antagonist, reduces compulsive overeating induced by early maternal separation in rats. *Medical Alliance.* 2024;12(1):84–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-84-90>.
6. Drucker D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
7. Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Vasiliev A.G. et al. Evolution of the incretin system comprehension. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2026;17(1):74–84. <https://doi.org/10.56871/PED.2026.18.57.008>.
8. Tóth L.I., Páll D., Czopf L. et al. Semaglutide improves lipid subfraction profiles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2025;26(12):5951. <https://doi.org/10.3390/ijms26125951>.
9. Gul U., Khan M.A., Ahmed M. et al. A comprehensive review of the role of GLP-1 agonists in cardiometabolic diseases. *Cureus.* 2024;16(12):e77675. <https://doi.org/10.7759/cureus.77675>.
10. Kanbay M., Copur S., Siritopol D. et al. Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(10):2803–2814. <https://doi.org/10.1111/dom.15186>.
11. Heise T., Mari A., DeVries J.H., Urva S., Li J., Pratt E.J. et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and

- insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):418–429. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00085-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00085-7).
12. Dedanishvili N.S., Pyurveev S.S., Lebedev A.A. et al. Anti-addictive potential of the dual incretin receptor agonist tirzepatide in the intracranial self-stimulation-induced emotional overeating test. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2025;16(5):44–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.56871/PED.2025.78.21.005>.
 13. Bonitenko E.Y., Kashuro V.A., Basharin V.A. Modeling issues in experimental toxicology. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022;62(11):718–732. (In Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>.
 14. Szudzik M., Mencil J., Bujak-Gizycka B. et al. Normal caloric intake with high-fat diet induces metabolic disturbances and adaptive changes in cholesterol metabolism in rats. *Sci Rep.* 2024;14:24193. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74193-y>.
 15. Sidorova Y.S., Klyueva N.N., Okunevich I.V. et al. The influence of a high-cholesterol diet and forced physical activity on biomarkers of lipid metabolism and intestinal microbiota in Wistar rats. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(10):5383. <https://doi.org/10.3390/ijms25105383>.
 16. Bays H.E., Taub P.R., Epstein E. et al. Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: a joint expert review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2024;18(2):e45–e102. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.01.003>.
 17. Mahar M.U., Mahmud O., Ahmed S., Qureshi S.A., Kakar W.G., Fatima S.S. The effects of tirzepatide on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obes Metab Syndr.* 2024;33(4):348–359. <https://doi.org/10.7570/jomes24008>.
 18. Mather K.J., Frias J.P., Nauck M.A. et al. Improvements in post-challenge lipid response following tirzepatide treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(4):1470–1479. <https://doi.org/10.1111/dom.15365>.
 19. Hong I., Lee J., Kim S. et al. Effects of tirzepatide on low-density lipoprotein cholesterol levels in adults: a systematic review. *Cureus.* 2025;17:e390268. <https://doi.org/10.7759/cureus.390268>.

Об авторах

Николай Сергеевич Деданишвили — аспирант кафедры биологической химии. E-mail: votrenicolas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>; SPIN: 9472-0556

Сарнг Саналович Пюрвеев — к.м.н., доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, профессор кафедры биологической химии. E-mail: bkaterina2009@yandex; <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>; SPIN: 5800-7966

Вадим Анатольевич Кашуро — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологической химии. E-mail: kashro@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; SPIN: 3821-8062

Андрей Глебович Васильев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: avas7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7493-7619>; SPIN: 1985-4025

Authors' info

Nikolay S. Dedanishvili — Postgraduate Student, Dept. of Biological Chemistry. E-mail: votrenicolas@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6231-445X>; SPIN: 9472-0556

Sarng S. Pyurveev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Dept. of Pathological Physiology with a course in Immunopathology. E-mail: dr.purveev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>; SPIN: 5915-9767

Ekaterina G. Batotsyrenova — Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head, Dept. of General and Medicinal Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy; Professor, Dept. of Biological Chemistry. E-mail: bkaterina2009@yandex; <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>; SPIN: 5800-7966

Vadim A. Kashuro — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Dept. of Biological Chemistry. E-mail: kashro@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; SPIN: 3821-8062

Andrey G. Vasiliev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Dept. of Pathological Physiology with a Course in Immunopathology. E-mail: avas7@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7493-7619>; SPIN: 1985-4025



Изменения биохимических маркеров у российских пациентов с различными формами рассеянного склероза

Александр Николаевич Чернов^{1,2}, Екатерина Геннадьевна Батоцыренова¹,
Ольга Валерьевна Шамова², Кристина Михайловна Щепеткова¹,
Вадим Анатольевич Кашуро^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Университетская наб., д. 7–9, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для цитирования: Чернов А.Н., Батоцыренова Е.Г., Шамова О.В., Щепеткова К.М., Кашуро В.А. Изменения биохимических маркеров у российских пациентов с различными формами рассеянного склероза. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):25–34.

Поступила: 30.12.2025

Одобрена: 20.02.2026

Принята к печати: 20.04.2026

РЕЗЮМЕ. Актуальность. Клиническое течение, симптоматика, иммунологические механизмы рассеянного склероза чрезвычайно индивидуальны, поэтому для диагностики и терапии этого заболевания необходим поиск специфических диагностических биомаркеров. **Цель исследования** — изучить спектр гематологических биомаркеров у пациентов с рассеянным склерозом для дифференциальной диагностики его различных форм. **Материалы и методы.** В исследование включен биоматериал (сыворотка и плазма крови) от 102 пациентов (мужчины — 31, женщины — 72) в возрасте $47,9 \pm 5,0$ года. Опытную группу составили 63 пациента (мужчины — 21, женщины — 42) в возрасте $46,5 \pm 1,2$ года с диагнозом «рассеянный склероз» и его разными формами течения: ремиттирующе-рецидивирующим, вторично-прогрессирующим, первично-прогрессирующим. Группу контроля составили образцы от 39 условно здоровых доноров (мужчины — 10, женщины — 29) в возрасте $52,4 \pm 14,5$ года. Концентрацию белковых биомаркеров в сыворотке и плазме крови определяли методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с использованием панелей реагентов HCYTOMAG-60K, HADK1MAG-61K, HND3MAG-39K-07, HNDG3MAG-36K, HСMBMAG-22K MILLIPLEX MAP (Merck, Millipore, США). **Результаты.** Во всех группах пациентов с рассеянным склерозом наблюдалось возрастание уровней резистина (ремиттирующе-рецидивирующий ($p=0,0007$), вторично-прогрессирующий ($p=0,0401$), первично-прогрессирующий ($p=0,0005$) рассеянный склероз) и активности нейрон-специфической енолазы — NSE (вторично-прогрессирующий ($p=0,0012$), ремиттирующе-рецидивирующий и первично-прогрессирующий ($p < 0,0001$) рассеянный склероз), снижение уровня моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 — MCP-1 (вторично-прогрессирующий ($p=0,0193$), ремиттирующе-рецидивирующий и первично-прогрессирующий ($p < 0,0001$) рассеянный склероз) и зотаксина (ремиттирующе-рецидивирующий ($p=0,0172$), вторично-прогрессирующий ($p=0,0364$), первично-прогрессирующий ($p=0,003$) рассеянный склероз). У пациентов с первично-прогрессирующим и ремиттирующе-рецидивирующим рассеянным скле-

✉ Александр Николаевич Чернов. E-mail: al.chernov@mail.ru

© Коллектив авторов, 2026



розом выявлено повышение уровня IP-10 ($p < 0,0001$ и $p = 0,0009$) и снижение уровня PDGF-AB/BB ($p = 0,0013$). В группах вторично-прогрессирующего и первично-прогрессирующего рассеянного склероза установлено повышение уровня VCAM-1 ($p = 0,0008$ и $p = 0,0003$), тогда как для группы первично-прогрессирующего рассеянного склероза также отмечено снижение уровней контактина-1 ($p = 0,0002$) и калликреина-6 ($p = 0,0004$). **Выводы.** Таким образом, у пациентов с рассеянным склерозом изменения биомаркеров зависят от типа течения заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, биомаркеры, мультиплексный анализ, цитокины, факторы роста, аутоиммунные заболевания

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.



Original article

Changes in biochemical markers in Russian patients with various forms of multiple sclerosis

Alexander N. Chernov^{1,2}, Ekaterina G. Batotsyrenova¹, Olga V. Shamova²,
Kristina M. Shchepetkova¹, Vadim A. Kashuro^{1,3}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, 12 Academic Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, 7-9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

For citation: Chernov A.N., Batotsyrenova E.G., Shamova O.V., Shchepetkova K.M., Kashuro V.A. Changes in biochemical markers in Russian patients with various forms of multiple sclerosis. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):25–34. (In Russ.).

Received: 30.12.2025

Revised: 20.02.2026

Accepted: 20.04.2026

ABSTRACT. Introduction. Clinical symptoms and immunological mechanisms of multiple sclerosis are highly individual, therefore, for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis, it is necessary to search for key diagnostic biomarkers. **The aim** of the study was to evaluate the spectrum of hematological biomarkers in patients with multiple sclerosis for the differential diagnosis of its various forms. **Materials and methods.** The study included biomaterial (blood serum and plasma) from 102 patients (31 men and 72 women) aged 47.9 ± 5.0 years. The experimental group consisted of 63 patients (21 men and 42 women) aged 46.5 ± 1.2 years with a diagnosis of multiple sclerosis and its various forms: relapsing-remitting, secondary progressive, and primary progressive. The control group consisted of samples from 39 apparently healthy donors (10 men and 29 women) aged 52.4 ± 14.5 years. Protein biomarker concentrations in serum and plasma were analyzed using multiplex immunofluorescence assay using the HCYTOMAG-60K, HADK1MAG-61K, HND3MAG-39K-07, HNDG3MAG-36K, and HCMBMAG-22K MILLIPLEX MAP reagent panels (Merck, Millipore, USA). **Results.** In all groups of patients with multiple sclerosis, there was an increase in resistin (relapsing-remitting multiple sclerosis $p=0.0007$, secondary progressive multiple sclerosis $p=0.0401$, primary progressive multiple sclerosis $p=0.0005$) and NSE (secondary progressive multiple sclerosis $p=0.0012$, relapsing-remitting multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis $p<0.0001$), a decrease in MCP-1 (secondary progressive multiple sclerosis $p=0.0193$, relapsing-remitting multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis $p<0.0001$) and eotaxin (relapsing-remitting multiple sclerosis $p=0.0172$, secondary progressive multiple sclerosis $p=0.0364$, primary progressive multiple sclerosis $p=0.003$). In patients with primary progressive multiple sclerosis and relapsing-remitting multiple sclerosis, an increase in IP-10 ($p<0.0001$ and $p=0.0009$) and a decrease in PDGF-AB/BB ($p=0.0013$) were detected. In the secondary progressive multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis groups, an increase in VCAM-1 was found ($p=0.0008$ and $p=0.0003$), while in the primary progressive multiple sclerosis group, a decrease in contactin-1 ($p=0.0002$) and kallikrein-6 ($p=0.0004$) levels was also noted. **Conclusions.** Thus, it was established that biomarker changes in multiple sclerosis patients depend on the disease course.

KEYWORDS: multiple sclerosis, biomarkers, multiplex analysis, cytokines, growth factors, autoimmune disease

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Alexander N. Chernov. E-mail: al.chernov@mail.ru

© 2026 by the authors

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является самым распространенным, неизлечимым со смертельным исходом хроническим аутоиммунным заболеванием, при котором поражается миелиновая оболочка нейритов головного и спинного мозга. По данным Национального общества РС, в мире насчитывается 2,3 млн пациентов с РС, из них около 1 млн живут в США. В этой стране около 200 новых случаев РС диагностируют каждую неделю [1]. По данным Минздрава России, в 2016 г. зарегистрировано 77,9 тыс. лиц, страдающих РС, что составляет 53,2 случая на 100 тыс. населения [2]. Санкт-Петербург и Северо-Западный регион занимают одно из первых мест по заболеваемости РС в России (по разным данным, от 20 до 35 тыс. пациентов) [2]. РС наиболее распространен среди населения трудоспособного возраста (15–40 лет). В настоящее время наблюдается рост (на 10,4% с 1990 г.) заболеваемости РС, который обусловлен увеличением продолжительности жизни и повышением качества диагностики заболевания [1].

Морфологической особенностью болезни является одновременное возникновение в различных отделах нервной системы бляшек РС — очагов демиелинизации белого вещества, что приводит к появлению у пациентов неврологических симптомов. На ранних стадиях РС степень поражения нервных волокон составляет 10–20% и может увеличиваться до 80% при продолжительном течении патологии [3]. В зависимости от характера клинического течения различают несколько вариантов РС: первично-прогрессирующий (ППРС), рецидивирующе-ремиттирующий (РППРС), вторично-прогрессирующий (ВППРС) и прогрессирующий с обострениями. При РППРС обострения сменяются фазами полного или частичного улучшения без прогрессирования между обострениями. При ВППРС ремиттирующе-рецидивирующее течение часто сменяется вторичным прогрессированием, а при ППРС — прогрессирование отмечается с начала болезни. У пациентов при прогрессирующем с обострениями варианте РС обострения происходят на фоне медленного прогрессирования [4].

Поскольку клиническое течение заболевания, симптоматика, избирательность появления бляшек РС в мозге, иммунологические

механизмы чрезвычайно индивидуальны, для диагностики и терапии РС необходим поиск более специфических диагностических биомаркеров.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить спектр гематологических биомаркеров у пациентов с рассеянным склерозом для дифференциальной диагностики его различных форм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и биологический материал

В исследование включен биологический материал (сыворотка, плазма крови) от 102 пациентов (женщины — 72, мужчины — 31) в возрасте $47,9 \pm 5,0$ года. Опытную группу составили 63 пациента (женщины — 42, мужчины — 21) в возрасте $46,5 \pm 1,2$ года с диагнозом РС ($n=63$). Пациенты были разделены по типу течения заболевания: РППРС ($n=40$), ВППРС ($n=16$), ППРС ($n=7$). Контрольную группу составили 39 условно здоровых доноров (женщины — 29, мужчины — 10) в возрасте $52,4 \pm 14,5$ года.

Измерение циркулирующих белковых маркеров методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа

Концентрации белковых биомаркеров в сыворотке и плазме измеряли методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа с помощью панелей реагентов MILLIPLEX MAP (Merck, Millipore, США), табл. 1 [5].

Маркеры панели HND3MAG-39K были использованы для определения биомаркеров неврологических расстройств человека. Маркеры панели HNDG3MAG-36K применяли для определения биомаркеров нейродегенеративных заболеваний человека. Активность нейрон-специфической енолазы (Neuron specific enolase, NSE) в сыворотке или плазме крови измеряли с помощью панели HCMBMAG-22K для выявления маркеров метастазов человека. С использованием маркеров панели HCYTOMAG-60K оценивали воспалительные процессы. Все эксперименты были выполнены согласно инструкции производителя. Коэффициенты вариации для аналитов внутри панели неврологических расстройств человека (HND3MAG-39K) составили менее 10%,



Таблица 1. Панели биомаркеров для мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа**Table 1.** Biomarker panels for multiplex immunofluorescence analysis

Панель биомаркеров Biomarker panel	Состав панели Panel composition
HCYTOMAG-60K	sCD40L, EGF, eotaxin, FGF-2, Flt3L, fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GRO α , IFN α 2, IFN γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IP-10, MCP-1, MCP-3, MDC, MIP-1 α , MIP-1 β , TGF α , TNF α , TNF β , VEGF-A
HADK1MAG-61K	Адипонектин, адипсин, NGAL, PAI-1 общий, резистин Adiponectin, adipsin, NGAL, PAI-1 total, resistin
HND3MAG-39K-07	AGT, контактин-1, фетуин А, калликреин-6, остеопоинтин, SOD1, SOD2 AGT, contactin-1, fetuin A, kallikrein-6, osteopontin, SOD1, SOD2
HNDG3MAG-36K	sICAM-1, sNCAM, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, sVCAM-1
HCMBMAG-22K	NSE

Примечание: EGF — эпидермальный фактор роста; eotaxin — эотаксин; FGF-2 — фактор роста фибробластов-2; Flt3L — FMS-подобный лиганд тирозин-киназы 3; fractalkine — фракталкин; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF — макрофагальный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GRO α — рост-регулируемый онкоген альфа; IFN α 2 — интерферон альфа2; IFN γ — интерферон-гамма; IL-1 α — интерлейкин-1альфа; IL-1 β — интерлейкин-1бета; IL-1Ra — антагонист рецептора интерлейкина-1; IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 — интерлейкины-2, -3, -4, 5, -6, -7, -8, -9, -10; IL-12p40 — субъединица p40 интерлейкина-12; IL-12p70 — субъединица p70 интерлейкина-12; IL-13, IL-15, IL-17A — интерлейкины-13, -15, -15, -17A; IP-10 — индуцированный гамма-интерфероном белок 10; MCP-1, MCP-3 — моноцитарный хемотаксический протеин-1, -3; MDC — хемокин, продуцируемый макрофагами; MIP-1 α , MIP-1 β — макрофагальный воспалительный белок-1 α , -1 β ; NGAL — нейтрофильный желатиназ-ассоциированный липокалин; NSE — нейрон-специфическая енолаза; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; PDGF-AA, PDGF-AB/BB — изоформы AA, -AB/BB тромбоцитарного фактора роста; sCD40L — растворимая форма лиганда CD40; sICAM-1 — растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1-го типа; sNCAM — растворимая молекула клеточной адгезии нервной ткани; SOD1, SOD2 — супероксиддисмутаза-1, -2; sVCAM-1 — растворимая форма молекулы клеточной адгезии сосудов 1-го типа; TGF α — трансформирующий фактор роста-1 α ; TNF α , TNF β — фактор некроза опухоли- α , - β ; VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов А.

Note: EGF — epidermal growth factor; FGF-2 — fibroblast growth factor-2; Flt3L — Fms-like tyrosine kinase 3 ligand; G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GRO α — growth-regulated oncogene α ; IFN α 2 — interferon α 2; IFN γ — interferon- γ ; IL-1 α — interleukin 1-alpha; IL-1 β — interleukin 1- β ; IL-1Ra — interleukin 1 receptor antagonist; IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 — interleukins-2, -3, -4, 5, -6, -7, -8, -9, -10; IL-12p40 — p40 subunit interleukin-12; IL-12p70 — p70 subunit interleukin-12; IL-13, IL-15, IL-17A — interleukins-13, -15, -15, -17A; IP-10 — IFN- γ -induced protein 10; MCP-1, MCP-3 — monocytic chemotactic protein-1, -3; MDC — macrophage-derived chemokine; MIP-1 α , MIP-1 β — macrophage inflammatory protein-1 α , -1 β ; NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NSE — neuron specific enolase; PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1; PDGF-AA, PDGF-AB/BB — platelet-derived growth factor isoforms AA, -AB/BB; sCD40L — soluble CD40 ligand; TGF α — transforming growth factor-1 α ; TNF α , TNF β — tumor necrosis factor- α , - β ; SOD1, SOD2 — superoxide dismutase 1, -2; sICAM-1 — soluble intercellular adhesion molecule-1; sNCAM — soluble neural cell adhesion molecule; sVCAM-1 — soluble vascular adhesion molecule-1; VEGF-A — vascular endothelial growth factor A.

Таблица составлена авторами
The table is prepared by the authors

для панели нейродегенеративных заболеваний (HNDG3MAG-36K) человека — менее 10%, для панели маркеров HCMBMAG-22K — 9%, для панели HCYTOMAG-60K — 1,5–7,2% и для адипокиновой панели — 2–5%.

Образцы плазмы или сыворотки крови пациентов перемешивали на вортексе, центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин. Затем 5 мкл образца разводили 1:50, 1:100 буфером для анализа и смешивали с биомагнитными шариками в 96-луночных планшетах. Для панели HCMBMAG-22K образцы сыворотки в объеме 10 мкл разводили 1:10 буфером для анализа и смешивали с биомагнитными шариками в 96-луночных планшетах в день эксперимента.

Образцы плазмы панели HADK1MAG-61K в объеме 50 мкл разводили 1:400 буфером для анализа и смешивали с биомагнитными шариками в 96-луночных планшетах. Флуоресценцию маркеров всех панелей исследовали с помощью программного обеспечения Magpix xPONENT системы MAGPIX® (Luminex Corporation, США) в диапазоне 8000–15000 флуоресцентных событий/шарик. Все стандарты для цитокинов/хемокинов, ростовых факторов и адипокинов были предоставлены производителем. Измеряли среднюю интенсивность флуоресценции и сравнивали со стандартной кривой для расчета значений концентрации. Все образцы анализировали в дублях.

Статистическая обработка данных

Результаты представляли как среднюю арифметическую плюс/минус стандартная ошибка среднего для выборки объема n ($M \pm m$). Для сравнения двух групп с объемом выборки $n > 50$ по выраженности количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA one-way) и Т-критерий (Стьюдента) [6]. Предварительно каждую выборку проверяли на нормальность (распределение Гаусса) по критерию Шапиро–Уилка. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе исследования для всех типов течения РС было отмечено повышение уровня резистина (при РППС $p=0,0007$, при ВППС $p=0,0401$, при ПППС $p=0,0005$), активности NSE (при ВППС $p=0,0012$, при РППС и ПППС $p < 0,0001$), снижение уровня моноцитарного хемотаксического протеина-1 — MCP-1 (при ВППС $p=0,0193$, при РППС и ПППС $p < 0,0001$) и эотаксина (при РППС $p=0,0172$, при ВППС $p=0,0364$, при ПППС $p=0,003$) в сравнении с контрольной группой. В зависимости от типа течения заболевания у пациентов с ПППС и РППС выяв-

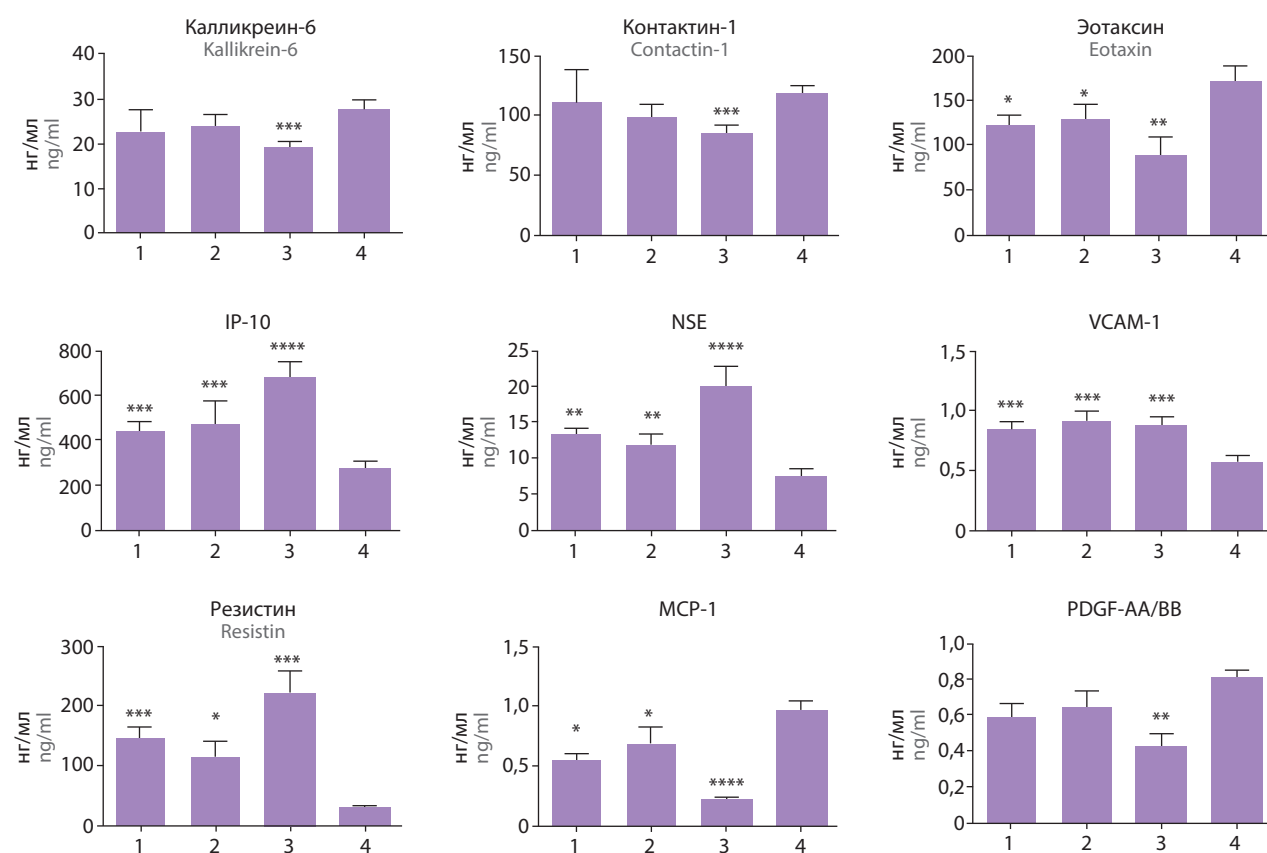


Рис. 1. Графическое отображение результатов исследования ($M \pm m$). 1 — рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, 2 — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, 3 — первично-прогрессирующий рассеянный склероз, 4 — контроль. Знаками *, **, ***, **** обозначены соответственно статистически значимые отличия ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$) от контроля (4). IP-10 — индуцированный гамма-интерфероном белок 10; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1; NSE — нейрон-специфическая енолаза; PDGF-AA/BB — изоформы AA/BB тромбоцитарного фактора роста; VCAM-1 — молекула клеточной адгезии сосудов 1-го типа (рисунок авторов данной статьи)

Fig. 1. Graphical representation of the study results ($M \pm m$). 1 — relapsing-remitting multiple sclerosis, 2 — secondary progressive multiple sclerosis, 3 — primary progressive multiple sclerosis, 4 — control. The signs *, **, ***, **** indicate statistically significant differences ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.0001$) from the control (4), respectively. IP-10 — IFN- γ -induced protein 10; MCP-1 — monocytic chemotactic protein-1; NSE — neuron specific enolase; PDGF-AA/BB — platelet-derived growth factor isoforms AA/BB; VCAM-1 — vascular adhesion molecule-1 (the figure by the authors of this article)

лено увеличение содержания индуцированного гамма-интерфероном белка 10 — IP-10 ($p < 0,0001$ и $p = 0,0009$) и уменьшение содержания тромбоцитарного фактора роста PDGF-AB/BB ($p = 0,0013$).

У пациентов с ВПРС и ППРС наблюдалось повышение уровня молекулы клеточной адгезии сосудов 1-го типа — VCAM-1 ($p = 0,0008$ и $p = 0,0003$). В группе ППРС отмечалось снижение уровней контактина-1 ($p = 0,0002$) и калликреина-6 ($p = 0,0004$) в сравнении с контрольной группой (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженное нами увеличение уровня резистина у пациентов с РС согласуется с данными исследователей из Университета Дикле (Турция), показавших с участием 55 пациентов с РС увеличение уровней резистина по сравнению с контролем. Авторы полагают, что уровни адипокинов, в том числе резистина, ассоциированы с прогрессированием РС [7]. Повышение сывороточных уровней NSE, аналогично данному исследованию, установлено учеными из университета Калгари (Альберта, Канада) только среди 35 пациентов с ППРС из 385 пациентов с РС. Причем активность NSE в сыворотке изменялась в зависимости от возраста пациентов [8]. Результаты нашего исследования относительно сниженного уровня эотаксина подтверждаются другими авторами, установившими связь уровня эотаксина с развитием РС [9]. Однако в другом исследовании, выполненном на экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита у крыс, показано повышение уровней эотаксина, которые коррелировали с более легкой формой заболевания, плотным гематоэнцефалическим барьером, сниженным антигенным иммунным ответом и Th2-противовоспалительным статусом [10]. Накопленные эпидемиологические и клинические данные позволяют предположить, что иммунные нарушения вносят значительный вклад в развитие таких нейропатологий, как РС, шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз [11].

Норвежские исследователи установили корреляцию уровней калликреина-6, контактина-1, субъединиц иммуноглобулинов, белка, связывающего витамин D, аполипопротеина D, ре-

цептора нейронального пентраксина в спинномозговой жидкости с развитием РППС [12]. Эти данные дополняют результаты нашего исследования, касающиеся снижения уровней калликреина-6 и контактина-1 у пациентов с ППРС. Наши результаты указывают на снижение уровня MCP-1 в образцах от пациентов с РППС, ВПРС, ППРС по сравнению с образцами контрольной группы, что подтверждают данные других авторов, также отметивших уменьшение концентрации MCP-1 в очагах РС, хотя уровень экспрессии хемокина повышался [13]. I. Banisori и соавт. установили, что уровни MCP-1/CCL2, эотаксина/CCL11 и Rantes/CCL5 коррелировали с уровнями фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) при РС, что подтверждает патофизиологическую связь между HGF и этими хемокинами [14].

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показывают, что у пациентов с РС профили маркеров отличались в зависимости от типа течения заболевания. Для всех групп пациентов отмечено статистически значимое повышение показателей резистина, NSE, снижение MCP-1 и эотаксина. У пациентов с РППС и ППРС выявлено повышение уровня IP-10 и снижение PDGF-AB/BB. В группах ВПРС и ППРС наблюдалось увеличение содержания VCAM-1, причем у пациентов с ППРС установлено снижение уровней контактина-1 и калликреина-6. Эти белки могут быть использованы в качестве биомаркеров для дифференциальной диагностики различных форм РС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Н. Чернов — разработка дизайна исследования, проведение экспериментальной работы, анализ полученных данных, подготовка первичного варианта статьи; Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро, О.В. Шамова — редактирование, участие в интерпретации полученных результатов; К.М. Щепеткова — подготовка материалов к публикации.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.N. Chernov contributed to the study design, performed the experimental work, analyzed and interpreted the data, and prepared the first draft of the manuscript; E.G. Batotsyrenova, V.A. Kashuro, O.V. Shamova — edited

and participated in interpreting the results; K.M. Shchepetkova prepared the materials for publication.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Generative AI. No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Consent for publication. Written consent was obtained of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Wallin M.T., Culpepper W.J., Nichols E. et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269–285. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5).
- Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Бурнусус Н.И. Распространенность рассеянного склероза в мире (обзорная статья). *Международный журнал экспериментального образования.* 2014;(1–2):78–82. EDN: RTEVAX.
- Lassmann H. The contribution of neuropathology to multiple sclerosis research. *Eur J Neurol.* 2022;29(9):2869–2877. <https://doi.org/10.1111/ene.15360>.
- Singh V., Zheng Y., Ontaneda D. et al. Disability independent of cerebral white matter demyelination in progressive multiple sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2024;148(1):34. <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02796-w>.
- Fu Q., Schoenhoff F.S., Savage W.J. et al. Multiplex assays for biomarker research and clinical application: translational science coming of age. *Proteomics Clin Appl.* 2010;4(3):271–284. <https://doi.org/10.1002/prca.200900217>.
- van Belle G., Fisher L.D., Heagerty P.J., Lumley T. Biostatistics: a methodology for the health sciences. L.D. Fisher, G. van Belle, Eds. Canada: John Wiley-Interscience; 2004. 896 p.
- Düzel B., Tamam Y., Çoban A., Tüzün E. Adipokines in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis as the first clinical presentation. *Immunol Invest.* 2019;48(2):190–197. <https://doi.org/10.1080/08822013.9.2018.1528270>.
- Koch M.W., George S., Wall W., Wee Yong V., Metz L.M. Serum NSE level and disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015;350(1–2):46–50. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.009>.
- Tejera-Alhambra M., Casrouge A., de Andrés C., Seyfferth A., Ramos-Medina R. et al. Plasma biomarkers discriminate clinical forms of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128952>.
- Adzemovic M.Z., Ockinger J., Zeitelhofer M. et al. Expression of Ccl11 associates with immune response modulation and protection against neuroinflammation in rats. *PLoS One.* 2012;7(7):e39794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039794>.
- Хальчицкий С.Е., Становая В.В., Янушко М.Г. и др. Нейровоспалительная теория шизофрении. Роль иммуногенетических факторов. *Медлайн.ру.* 2024;25(17):257–318.
- Kroksveen A.C., Guldbrandsen A., Vedeler C., Myhr K.-M., Opsahl J.A., Berven F.S. Cerebrospinal fluid proteome comparison between multiple sclerosis patients and controls. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012;(195):90–96. <https://doi.org/10.1111/ane.12029>.
- Ubogu E.E., Cossoy M.B., Ransohoff R.M. The expression and function of chemokines involved in CNS inflammation. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(1):48–55. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.11.002>.



14. Banisor I., Leist T.P., Kalman B. Involvement of beta-chemokines in the development of inflammatory demyelination. *J Neuroinflammation*. 2005;2(1):7. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-2-7>.

REFERENCES

1. Wallin M.T., Culpepper W.J., Nichols E. et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):269–285. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5).
2. Pazhigova Z.B., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Burnusov N.I. Prevalence of multiple sclerosis in the world (Review). *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'noy obrazovaniya*. 2014;1(2):78–82. (In Russ.). EDN: RTEVAX.
3. Lassmann H. The contribution of neuropathology to multiple sclerosis research. *Eur J Neurol*. 2022;29(9):2869–2877. <https://doi.org/10.1111/ene.15360>.
4. Singh V., Zheng Y., Ontaneda D. et al. Disability independent of cerebral white matter demyelination in progressive multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2024;148(1):34. <https://doi.org/10.1007/s00401-024-02796-w>.
5. Fu Q., Schoenhoff F.S., Savage W.J. et al. Multiplex assays for biomarker research and clinical application: translational science coming of age. *Proteomics Clin Appl*. 2010;4(3):271–284. <https://doi.org/10.1002/prca.200900217>.
6. van Belle G., Fisher L.D., Heagerty P.J., Lumley T. Biostatistics: a methodology for the health sciences. L.D. Fisher, G. van Belle, eds. Canada: John Wiley-Interscience; 2004. 896 p.
7. Düzel B., Tamam Y., Çoban A., Tüzün E. Adipokines in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis as the first clinical presentation. *Immunol Invest*. 2019;48(2):190–197. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1528270>.
8. Koch M.W., George S., Wall W., Wee Yong V., Metz L.M. Serum NSE level and disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015;350(1–2):46–50. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.02.009>.
9. Tejera-Alhambra M., Casrouge A., de Andrés C., Seyffarth A., Ramos-Medina R. et al. Plasma biomarkers discriminate clinical forms of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128952>.
10. Adzemovic M.Z., Ockinger J., Zeitelhofer M. et al. Expression of Ccl11 associates with immune response modulation and protection against neuroinflammation in rats. *PLoS One*. 2012;7(7):e39794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039794>.
11. Khalchitsky S.E., Stanovaya V.V., Yanushko M.G. et al. Neuro-inflammatory theory of schizophrenia. Role of immunogenetic factors. *Medline.ru*. 2024;25(17):257–318. (In Russ.).
12. Kroksveen A.C., Guldbrandsen A., Vedeler C., Myhr K.-M., Opsahl J.A., Berven F.S. Cerebrospinal fluid proteome comparison between multiple sclerosis patients and controls. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;(195):90–96. <https://doi.org/10.1111/ane.12029>.
13. Ubogu E.E., Cossoy M.B., Ransohoff R.M. The expression and function of chemokines involved in CNS inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(1):48–55. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.11.002>.
14. Banisor I., Leist T.P., Kalman B. Involvement of beta-chemokines in the development of inflammatory demyelination. *J Neuroinflammation*. 2005;2(1):7. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-2-7>.

Об авторах

✉ Александр Николаевич Чернов — к.б.н., старший преподаватель кафедры биологической химии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; старший научный сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии, Институт экспериментальной медицины.

E-mail: al.chernov@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>; SPIN: 8454-1568

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, профессор кафедры биологической химии. E-mail: bkaterina2009@yandex; <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>; SPIN: 5800-7966

Authors' info

✉ Alexander N. Chernov — Cand. Sci. (Biol.), Assistant, Dept. of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Senior Researcher, Dept. of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine. E-mail: al.chernov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>; SPIN: 8454-1568

Ekaterina G. Batotsyrenova — Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head, Dept. of General and Medicinal Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy; Professor, Dept. of Biological Chemistry. E-mail: bkaterina2009@yandex; <https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>; SPIN: 5800-7966

Об авторах

Ольга Валерьевна Шамова — д.б.н., доцент, член-корреспондент РАН, заведующая отделом общей патологии и патологической физиологии.

E-mail: shamova@iemspb.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-5168-2801>; SPIN: 2913-4726

Кристина Михайловна Щепеткова — ассистент кафедры биологической химии. E-mail: tesh_07@inbox.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-8250-4178>; SPIN: 2788-9060

Вадим Анатольевич Кашуро — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологической химии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Санкт-Петербургский государственный университет.

E-mail: kashro@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; SPIN: 3821-8062

Authors' info

Olga V. Shamova — Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Dept. of General Pathology and Pathological Physiology.

E-mail: shamova@iemspb.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-5168-2801>; SPIN: 2913-4726

Kristina M. Shchepetkova — Assistant, Dept. of Biological Chemistry. E-mail: tesh_07@inbox.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-8250-4178>; SPIN: 2788-9060

Vadim A. Kashuro — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Dept. of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor, Dept. of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University. E-mail: kashro@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; SPIN: 3821-8062



Ионно-замещенный гидроксипатит: состав, структура, физико-химические и биологические свойства

Александр Сергеевич Гигилев¹, Наталья Михайловна Коротченко²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Томский государственный университет, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36, Российская Федерация

Для цитирования: Гигилев А.С., Коротченко Н.М. Ионно-замещенный гидроксипатит: состав, структура, физико-химические и биологические свойства. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):35–53.

Поступила: 26.02.2026

Одобрена: 22.04.2026

Принята к печати: 20.05.2026

РЕЗЮМЕ. В обзоре систематизированы современные сведения о влиянии ионных замещений в структуре гидроксипатита на его физико-химические и биологические свойства. Рассмотрены кристаллохимические основы изоморфизма, механизмы компенсации заряда и технологические подходы к синтезу замещенного гидроксипатита. Показано, что введение катионов (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{+}) и анионов (CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} , F^{-}) позволяет направленно регулировать растворимость, остеокондуктивность, антимикробную и ангиогенную активность материала. Особое внимание уделено биомиметическому содопированию, моделирующему состав нативной кости. Обобщены результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, включая применение стронций-замещенного гидроксипатита при остеопорозе, серебро- и медь-замещенного гидроксипатита для профилактики инфекций, а также покрытий на основе замещенного гидроксипатита. Обсуждаются проблемы термической стабильности, контроля высвобождения ионов и трансляционного разрыва. Сделан вывод о переходе гидроксипатита от инертного наполнителя к активной терапевтической матрице в регенеративной медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроксипатит, замещенный гидроксипатит, допирование, содопирование, биорезорбция

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

✉ Александр Сергеевич Гигилев. E-mail: asgigilev@yandex.ru

© Гигилев А.С., Коротченко Н.М., 2026



Ion-substituted hydroxyapatite: composition, structure, physicochemical and biological properties

Alexandr S. Gigilev¹, Natalya M. Korotchenko²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Tomsk State University, 36 Lenin ave., Tomsk, 194100, Russian Federation

For citation: Gigilev A.S., Korotchenko N.M. Ion-substituted hydroxyapatite: composition, structure, physicochemical and biological properties. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):35–53. (In Russ.).

Received: 26.02.2026

Revised: 22.04.2026

Accepted: 20.05.2026

ABSTRACT. This review systematizes current knowledge on the influence of ionic substitutions in the hydroxyapatite structure on its physicochemical and biological properties. The crystallochemical basis of isomorphism, charge compensation mechanisms, and technological approaches to the synthesis of substituted hydroxyapatite are considered. It is shown that the introduction of cations (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{+}) and anions (CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} , F^{-}) enables targeted regulation of the solubility, osteoconductivity, antimicrobial, and angiogenic activity of the material. Particular attention is paid to biomimetic co-doping, which simulates the composition of native bone. The results of experimental *in vitro* and *in vivo* studies are summarized, including the use of Sr-hydroxyapatite for osteoporosis, Ag- and Cu-hydroxyapatite for infection prevention, and coatings based on substituted hydroxyapatite. The issues of thermal stability, ion release control, and translational disruption are discussed. A conclusion is reached regarding the transition of hydroxyapatite from an inert filler to an active therapeutic matrix in regenerative medicine.

KEYWORDS: hydroxyapatite, substituted hydroxyapatite, doping, co-doping, bioresorption

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Alexandr S. Gigilev. E-mail: asgigilev@yandex.ru

© Gigilev A.S., Korotchenko N.M., 2026



ВВЕДЕНИЕ

Костная ткань является второй по частоте трансплантации тканью после крови, что обуславливает колоссальную клиническую потребность в материалах для замещения костных дефектов [1]. Среди синтетических биоматериалов особое место занимает гидроксиапатит (ГА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), что связано с его кристаллохимическим подобием минеральной составляющей костной ткани человека [2]. История клинического применения кальций-фосфатной керамики насчитывает несколько десятилетий: начиная с 1970–1980-х годов плотный и пористый стехиометрический ГА зарекомендовал себя как остеокондуктивный, биоактивный и нетоксичный материал [3]. Однако по мере накопления экспериментальных и клинических данных стали очевидны фундаментальные ограничения незамещенного синтетического ГА. Во-первых, стехиометрический ГА характеризуется крайне низкой скоростью биорезорбции — около 1–2% в год, что существенно медленнее процессов ремоделирования естественной кости и препятствует полной замене имплантата новообразованной тканью [4]. Во-вторых, химическая инертность ГА ограничивает его остеокондуктивную функциональность, не обеспечивая терапевтических эффектов, таких как стимуляция остеогенеза, ангиогенеза или антимикробное действие [5]. В связи с этим на современном этапе развития биоматериаловедения акцент сместился в сторону модифицирования (замещения) структуры ГА, то есть целенаправленного изменения его ионного состава. В научной литературе термины «модифицированный» (modified) и «замещенный» (substituted) гидроксиапатит часто используют как взаимозаменяемые, однако в настоящем обзоре мы придерживаемся следующего разграничения: под «замещением» понимается изоморфное (частичное или полное) вхождение ионов-допантов в кристаллическую решетку ГА с занятием определенных кристаллографических позиций (кальциевых, фосфатных или гидроксильных); термин «модифицированный» трактуется более широко, включая также поверхностное легирование, адсорбцию ионов и образование композитных материалов на основе ГА [6]. Биологическим обоснованием для такого подхода служит сам состав биологического ГА, который является не стехиометрическим, а многокомпонентным, содержащим

карбонат-ионы (CO_3^{2-}), магний (Mg^{2+}), натрий (Na^+), калий (K^+), стронций (Sr^{2+}), цинк (Zn^{2+}) и другие микроэлементы, играющие важную роль в метаболизме костной ткани [7].

Введение биологически активных ионов в структуру ГА позволяет не только регулировать скорость биодеградации материала, но и придавать ему терапевтические функции, трансформируя имплантат из инертного наполнителя в активный компонент регенеративного процесса [8]. Например, присутствие ионов стронция(II) стимулирует пролиферацию остеобластов и ингибирует активность остеокластов, что делает Sr-замещенный ГА перспективным материалом для лечения остеопороза [9], а допирование ионами серебра(I) или цинка(II) обеспечивает выраженный антибактериальный эффект, снижая риск перипротезной инфекции [10]. Количество публикаций, посвященных синтезу и исследованию замещенных форм ГА, экспоненциально растет, порождая значительный объем разрозненных данных, требующих систематизации.

Целью настоящего обзора являются анализ и систематизация современных научных представлений о влиянии различных катионных и анионных замещений в структуре ГА на его физико-химические свойства, биосовместимость, остеогенный и клинический потенциал. В обзоре прослеживается логическая связь «вид и концентрация допанта → изменение кристаллохимических параметров → биологический ответ *in vitro* и *in vivo*».

КРИСТАЛЛОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЗАМЕЩЕНИЯ В СТРУКТУРЕ ГИДРОКСИАПАТИТА

Понимание механизмов и закономерностей ионных замещений в гидроксиапатите невозможно без детального анализа его кристаллической структуры (рис. 1). ГА кристаллизуется в гексагональной сингонии (пространственная группа $\text{P6}_3/\text{m}$) с параметрами решетки, близкими к $a=b\approx 9,43 \text{ \AA}$ и $c\approx 6,88 \text{ \AA}$ для стехиометрического состава [11]. Элементарная ячейка содержит 10 катионов кальция, 6 фосфатных тетраэдров и 2 гидроксильные группы, причем специфическое расположение этих ионов в решетке предопределяет доступность позиций для гетероионного замещения.

Кристаллографические позиции и их координационное окружение. Атомы кальция занимают в структуре апатита два неэквивалент-

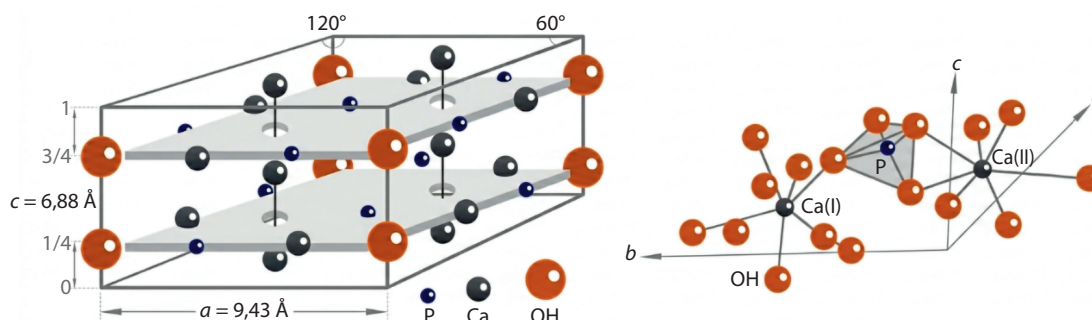


Рис. 1. Кристаллическая решетка гидроксиапатита (рисунки авторов данной статьи)

Fig. 1. Crystal lattice of hydroxyapatite (the figure by the authors of this article)

ных кристаллографических узлов, обозначаемых как Ca(I) и Ca(II), которые кардинально различаются по координационному числу и локальной симметрии окружения [12]. Позиции Ca(I) (колоночные) расположены на тройных осях, проходящих через центр фосфатных колец. Каждый ион Ca(I) координирован девятью атомами кислорода, шесть из которых принадлежат фосфатным группам и три — другим кислородсодержащим лигандам, формируя искаженную тригональную призму. Связи Ca(I)–O характеризуются относительно высокой прочностью и малой длиной, что делает эту позицию стерически компактной и предпочтительной для вхождения катионов с малым ионным радиусом [13]. Позиции Ca(II) (винтовые) формируют гексагональные каналы вдоль оси c , окружая гидроксильные колонки. Каждый Ca(II) координирован семью атомами кислорода (шесть от фосфатных групп и один от гидроксильного иона OH^-), образуя искаженный пентагональный бипирамидальный полиэдр. Эта позиция отличается большей свободой объема и лабильностью координационной сферы, что делает Ca(II) предпочтительным местом для катионного обмена с участием крупных двухвалентных ионов — Sr^{2+} , Ba^{2+} . Именно близость Ca(II) к гидроксильному каналу играет ключевую роль в процессах термической стабилизации или дестабилизации замещенного ГА.

Фосфатная группа (PO_4^{3-}) представляет собой тетраэдр с центральным атомом фосфора и четырьмя атомами кислорода, распределенными по трем неэквивалентным кристаллографическим позициям (O(1), O(2) и O(3)). Замещение фосфора возможно только катионами, способными к тетраэдрической координации кислородом, такими как кремний (Si^{4+}), сера (S^{6+}) или ванадий (V^{5+}) [14].

Гидроксильный канал представляет собой уникальный структурный компонент ГА. OH^- -группы располагаются вдоль винтовой оси b_3 , при этом протоны ориентированы чередующимся образом (статистически разупорядочены или упорядочены в зависимости от температуры и состава). Ион OH^- может быть полностью или частично замещен галогенидами (F^- , Cl^-), кислородом O^{2-} (в оксиапатитах) или даже молекулярным карбонатом (А-тип замещения), что приводит к изменениям кислотной и термической стабильности материала [15].

Факторы, определяющие возможность замещения. Реализация изоморфного замещения в решетке ГА регулируется комплексом взаимосвязанных кристаллохимических параметров, среди которых доминируют ионный радиус, заряд допанта и электроотрицательность. Правило размерного соответствия (критерий Гольдшмидта) является первичным фильтром: для широкого изоморфизма разница ионных радиусов замещающего и замещаемого ионов не должна превышать 15% [16]. В позиции Ca(II) ионный радиус Ca^{2+} составляет $\sim 1,04 \text{ \AA}$, что допускает вхождение катионов Mg^{2+} ($\sim 0,74 \text{ \AA}$), Zn^{2+} ($\sim 0,83 \text{ \AA}$), Sr^{2+} ($\sim 1,20 \text{ \AA}$) и ряда лантанидов. Для трехвалентных катионов (Ln^{3+} , Bi^{3+}), несмотря на допустимый радиус, решающим фактором становится зарядовая разница. Изовалентное замещение ($\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Sr}^{2+}$, $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Mg}^{2+}$) не требует дополнительной компенсации заряда и протекает сравнительно легко, тогда как гетеровалентное замещение ($\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Na}^+$, $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Y}^{3+}$, $\text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{CO}_3^{2-}$, $\text{OH}^- \rightarrow \text{O}^{2-}$) нарушает электронейтральность решетки [17]. Электроотрицательность и тип химической связи (степень ионности/ковалентности) влияют на прочность связи допант–кислород и,

как следствие, на стабильность замещенного ГА, особенно при термической обработке [18].

Механизмы компенсации заряда при гетеровалентном замещении. Вхождение иона с зарядом, отличным от замещаемого, запускает один из нескольких компенсаторных механизмов, предотвращающих разрушение структуры [19].

1. Образование катионных вакансий. Классический пример — вхождение La^{3+} или Gd^{3+} в позиции Ca^{2+} по схеме $3\text{Ca}^{2+} \rightarrow 2\text{Ln}^{3+} + \square$ (где $\square$ — вакансия). Этот механизм распространен при низких концентрациях допанта, но накопление вакансий при высоких степенях замещения приводит к дестабилизации и переходу в аморфное состояние или распаду на другие фазы.

2. Анионная компенсация в гидроксильном канале. При замещении Ca^{2+} на Na^+ недостаток положительного заряда может быть скомпенсирован депротонированием канала с образованием оксиапатита ($\text{Na}^+ + \text{O}^{2-}$ вместо $\text{Ca}^{2+} + \text{OH}^-$) или вхождением крупных однозарядных анионов.

3. Содопирование (совместные замещения). Наиболее биомиметически релевантный механизм, при котором введение катиона и аниона происходит согласованно. Например, совместное замещение Na^+ и CO_3^{2-} (Б-тип) компенсирует заряд по схеме: $\text{Ca}^{2+} + \text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{Na}^+ + \text{CO}_3^{2-}$. Аналогично работают схемы $\text{Ca}^{2+} + \text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{K}^+ + \text{SO}_4^{2-}$ или $\text{Ca}^{2+} + \text{OH}^- \rightarrow \text{La}^{3+} + \text{O}^{2-}$. Именно содопирование позволяет вводить в структуру ГА значительные концентрации биологически значимых элементов без разрушения структуры ГА, максимально приближая состав материала к минералу нативной кости.

Кристаллохимическая «гибкость» структуры ГА, обусловленная наличием двух типов кальциевых позиций, туннельной морфологией гидроксильного канала и развитой системой компенсации заряда, обеспечивает теоретическую основу для создания широчайшего спектра модифицированных материалов с регулируемыми физико-химическими и биологическими свойствами.

КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА

Многообразие синтетических подходов к получению замещенного ГА объясняется тем, что условия синтеза напрямую определяют не только концентрацию входящего допанта, но и его преимущественную кристаллографическую

локализацию, степень кристалличности, размер кристаллитов и морфологию частиц [20].

Катионные замещения (Ca^{2+} -позиции). Катионное допирование — наиболее распространенный инструмент модификации ГА, поскольку две неэквивалентные позиции кальция допускают широкий спектр изо- и гетеровалентных замещений [5].

Одновалентные катионы (Na^+ , K^+ , Ag^+ , Li^+). Вхождение одновалентных катионов в решетку ГА неизбежно индуцирует дефицит положительного заряда, как правило компенсируемый образованием кислородных вакансий или потерей протонов из гидроксильного канала. Натрий-замещенный ГА (Na-ГА) моделирует состав костного минерала, где содержание Na^+ достигает 0,5–0,8 мас.%, и обладает повышенной растворимостью по сравнению со стехиометрическим ГА [21]. Особое место занимает серебро: Ag^+ -замещенный ГА (до концентраций 1–2 мол.%) проявляет мощный и продолжительный антибактериальный эффект против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, реализуемый за счет медленного высвобождения ионов Ag^+ и генерации активных форм кислорода [10]. Ионы Li^+ , известные своим влиянием на сигнальный путь Wnt/ β -катенин, при введении в ГА в малых дозах способны стимулировать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток [22].

Двухвалентные катионы (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}). Данная группа допантов наиболее физиологически значима. Цинк-замещенный ГА (Zn-ГА) ингибирует активность остеокластов, подавляя RANKL-индуцированный (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) остеокластогенез, и параллельно обеспечивает локальную антимикробную защиту [23]. Наибольшее число публикаций посвящено стронцию. Стронций-замещенный ГА (Sr-ГА) благодаря близости ионных радиусов Ca^{2+} и Sr^{2+} позволяет достигать высокой степени замещения без разрушения структуры ГА [24]. Sr^{2+} оказывает двойной терапевтический эффект: стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов (через кальций-чувствительные рецепторы) и одновременно подавляет резорбционную активность остеокластов, что делает Sr-ГА приоритетным кандидатом для лечения остеопорозных дефектов [9]. Ионы меди (Cu^{2+}) и кобальта

(Co^{2+}) привлекают внимание благодаря способности стабилизировать фактор, индуцируемый гипоксией (hypoxia-inducible factors, HIF-1 α), и тем самым стимулировать экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), что критически важно для васкуляризации костного скаффолда [25]. Марганец (Mn^{2+}) выступает кофактором ферментов, участвующих в синтезе гликозаминогликанов костного матрикса [26].

Трехвалентные катионы (Fe^{3+} , Al^{3+} , Ga^{3+} , лантаниды). Трехвалентные катионы вводят преимущественно по вакансионному механизму ($3\text{Ca}^{2+} \rightarrow 2\text{M}^{3+} + \square$). Железозамещенный ГА (Fe-ГА) приобретает суперпарамагнитные свойства, что открывает возможности для магнитно-механической стимуляции регенерации кости и магнитно-резонансной визуализации имплантата [27]. Галлий (Ga^{3+}) проявляет уникальную способность ингибировать резорбцию костной ткани даже в пикомолярных концентрациях, а также оказывает бактериостатическое действие в отношении биопленок *Pseudomonas aeruginosa* [28]. Редкоземельные элементы (Eu^{3+} , Gd^{3+} , La^{3+}) придают ГА фотолюминесцентные свойства, используемые для отслеживания биодеградации материала *in vitro* и *in vivo* методом флуоресцентной микроскопии, а Gd^{3+} -содержащие ГА рассматривают как перспективные контрастные агенты для магнитно-резонансной томографии [29].

Анионные замещения. Анионное модифицирование решетки ГА радикально меняет такие ключевые эксплуатационные характеристики, как растворимость в кислой среде и термическая стабильность [6].

Замещение фосфатной группы (PO_4^{3-}). Наиболее биологически важен карбонат-замещенный ГА (С-ГА), поскольку костный апатит содержит 4–8 мас.% карбонат-ионов. Различают А-тип (замещение OH^- на CO_3^{2-} в гидроксильном канале), Б-тип (замещение PO_4^{3-}) и смешанный АБ-тип. Б-тип замещения, преобладающий в нативной кости, приводит к уменьшению размера кристаллитов и резкому росту растворимости, что делает С-ГА значительно более резорбируемым. Силикат-замещенный ГА (Si-ГА) — еще один хорошо изученный материал: вхождение тетраэдров SiO_4^{4-} вместо PO_4^{3-} индуцирует образование поверхностных дефектов и отрицательного заряда, способствуя адсорбции белков внеклеточного матрикса и

ускоряя остеоинтеграцию [14]. Замещение на ванадат- (VO_4^{3-}) и борат-ионы (BO_3^{3-}) повышает химическую активность поверхности, однако из-за цитотоксичности ванадия необходимо строго контролировать его концентрацию [30].

Замещение гидроксильной группы (OH^-). Фтор-замещенный ГА (F-ГА, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$) служит классическим примером стабилизации структуры ГА. Внедрение F^- в гидроксильный канал резко увеличивает кристалличность и кислотную устойчивость материала, что лежит в основе применения фторированных апатитов для профилактики кариеса и создания долговременных костных цемента [15]. Хлор-замещенный ГА (Cl-ГА), напротив, формирует менее плотную упаковку в канале из-за большего ионного радиуса Cl^- , что способствует повышенной растворимости в слабокислой среде, характерной для зоны остеокластической резорбции [31].

Содопирование и многокомпонентные системы. Природный костный минерал является многокомпонентной системой, поэтому современный подход в биомиметическом дизайне состоит в одновременном введении нескольких катионов и анионов [8]. Содопирование не только решает проблему компенсации заряда, но и генерирует синергетический биологический отклик. Классический пример — система $\text{Na}^+/\text{CO}_3^{2-}$ -ГА, где Na^+ и CO_3^{2-} совместно замещают Ca^{2+} и PO_4^{3-} с сохранением электронейтральности, формируя фазу, максимально приближенную по составу и резорбируемости к костному минералу. Интенсивно исследуются тройные системы, включающие, например, стронций, магний и цинк одновременно (Sr-Mg-Zn-ГА), а также системы с участием кремния и натрия (Si-Na-ГА) [32]. Такой мультиионный подход позволяет тонко настраивать профиль высвобождения ионов, избегая цитотоксических пиков, характерных для монозамещенных систем.

Технологические подходы к синтезу. Метод синтеза определяет не только степень и равномерность замещения, но и структурные характеристики конечного продукта — от наноразмерных игольчатых кристаллов до микронных сферических агломератов и монолитных керамических блоков [33].

Мокрый химический синтез (осаждение из растворов) — наиболее распространенный и масштабируемый метод. С его помощью можно

вводить допанты непосредственно в реакционную среду на стадии зарождения кристаллов при различных значениях pH и температуры и получать биомиметические нанокристаллические порошки с высокой удельной поверхностью [24].

Гидротермальный и золь-гель-синтез. Гидротермальный метод, реализуемый в автоклавах при температурах 100–250 °C и повышенном давлении, позволяет получать высококристаллический замещенный ГА с хорошо ограненной морфологией (наностержни, нановискеры), что особенно ценно для армирования композитов [34]. Золь-гель-технология обеспечивает молекулярное смешение компонентов, гарантируя исключительную химическую гомогенность допирования, но требует последующей высокотемпературной обработки для удаления органических прекурсоров [35].

Механохимический синтез (твердофазный помол в планетарных или шаровых мельницах) — метод, при котором не используют растворитель, происходят локальный разогрев и высокие сдвиговые напряжения, способствующие твердофазной диффузии допантов в решетку ГА [36].

Высокотемпературный твердофазный синтез применяют для получения керамических материалов с высокими степенями замещения, однако этот метод сопряжен с риском термического разложения замещенных фаз и потери допанта [37].

Биогенный синтез представляет собой «зеленую альтернативу» с использованием в качестве кальциевого прекурсора природных источников (яичная скорлупа, кораллы, костная ткань животных, панцири моллюсков) [38]. Данный подход позволяет получать материалы, уже содержащие физиологически обоснованный набор микроэлементов (Mg, Sr, Na, Si) в структуре, унаследованной от исходного биоминерала, что сокращает количество синтетических стадий, но биосовместимость и резорбция таких материалов в организме человека сомнительны и мало изучены.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ

Модифицирование гидроксиапатита путем ионного замещения вызывает комплекс взаимосвязанных изменений на уровнях кристаллической решетки, морфологии частиц и поверхностных свойств. Именно эти физико-химические параметры в значительной степени

определяют поведение материала в биологической среде: профиль биодеградации, адсорбцию белков, клеточный ответ и скорость высвобождения ионов.

Изменение параметров кристаллической решетки. Рентгенофазовый анализ и полнопрофильное уточнение по методу Ритвельда — основные инструменты для количественной оценки изоморфного вхождения допантов [39]. Поскольку позиции Ca(I) и Ca(II) обладают различным координационным окружением, предпочтительность локализации катиона-заместителя отражается на относительном изменении параметров решетки a и c [24].

Замещение Ca^{2+} крупными катионами, такими как Sr^{2+} (ионный радиус в координации VII $\sim 1,20$ Å против $\sim 1,04$ Å для Ca^{2+}), приводит к монотонному линейному увеличению обоих параметров, причем параметр c возрастает более заметно из-за преимущественного вхождения стронция в позиции Ca(II), расположенные вблизи гидроксильного канала [24]. Противоположная картина наблюдается для Mg^{2+} и Zn^{2+} , радиусы которых значительно меньше ($\sim 0,74$ и $\sim 0,83$ Å соответственно): с повышением концентрации допанта параметры решетки уменьшаются, а ширина дифракционных пиков увеличивается, что указывает на рост микронапряжений [23].

Анионные замещения демонстрируют не менее выраженные эффекты. Частичное замещение PO_4^{3-} на CO_3^{2-} (B-тип) вызывает уменьшение параметра a и увеличение параметра c , что является индикатором вхождения карбоната в фосфатную позицию [40]. Силикат-замещенный ГА (Si-ГА), наоборот, способствует увеличению параметра a , что объясняется большей длиной связи Si–O по сравнению с P–O [14]. Уточнение по Ритвельду позволяет дополнительно определить заселенность позиций и концентрацию вакансий, что критически важно для трехвалентных катионов, входящих по вакансионному механизму [41].

Степень кристаллическости и размер кристаллитов. Степень кристаллическости — интегральный показатель, непосредственно влияющий на растворимость и механические свойства материала. Кальциевые заместители ведут себя по-разному в зависимости от радиуса и заряда. Mg^{2+} и CO_3^{2-} действуют как разрушители кристаллическости: уже при 1–2 мол.% замещения

магнием размер кристаллитов уменьшается с 60–80 до 20–30 нм, а доля аморфной фазы существенно возрастает [22]. Напротив, F^- , занимая место в гидроксильном канале и формируя прочные водородные связи, резко повышает кристалличность и увеличивает размер кристаллитов до субмикронного диапазона, что придает F-ГА исключительную термическую и химическую стабильность [42].

Морфология поверхности и удельная площадь поверхности. Ионные замещения существенно изменяют форму и размеры кристаллов. Стехиометрический ГА, полученный мокрым осаждением, обычно формирует игольчатые или пластинчатые нанокристаллы. Введение Mg^{2+} приводит к образованию почти сферических, сильно агломерированных наночастиц с резко возросшей удельной площадью поверхности (до 120–180 m^2/g против 60–90 m^2/g для чистого ГА) [23]. Si-ГА также характеризуется повышенной удельной поверхностью, что связано как с уменьшением кристалличности, так и с образованием дефектной, микрошероховатой поверхности, богатой силанольными группами [14]. Цинк-замещенный ГА демонстрирует тенденцию к формированию более вытянутых кристаллов вдоль оси c , что может быть использовано для текстурирования покрытий [24]. Высокая удельная поверхность способствует адсорбции белков внеклеточного матрикса и усиливает начальную ионную элюцию, что, с одной стороны, ускоряет остеоинтеграцию, а с другой — требует контроля над кинетикой высвобождения цитотоксичных ионов.

Заряд поверхности (дзета-потенциал) и гидрофильность. Электроповерхностные свойства играют ключевую роль на границе раздела «имплантат — биологическая жидкость», определяя адсорбцию белков и первичную адгезию клеток [43]. Чистый ГА при физиологическом pH демонстрирует слабо отрицательный заряд поверхности. Замещение на кремний значительно сдвигает дзета-потенциал в область более отрицательных значений за счет появления кислых силанольных групп на поверхности, что электростатически способствует адсорбции положительно заряженных доменов остеогенных факторов роста (например, BMP-2) [14].

Растворимость и скорость высвобождения ионов. Растворимость замещенного ГА в физиологической среде — многопара-

метрическая функция, зависящая от степени кристалличности, типа и концентрации допанта, а также локального pH [44]. В средах, моделирующих резорбционную среду остеокластов (pH 4,5–5,5), растворимость Mg- и Si-ГА в 3–10 раз выше, чем у стехиометрического, что делает их идеальными кандидатами для «временных» материалов, полностью замещающих костную ткань [45].

Скорость и профиль высвобождения терапевтических ионов — важнейшая эксплуатационная характеристика. Для Sr-ГА характерен линейный, пролонгированный профиль высвобождения Sr^{2+} в течение нескольких недель, что коррелирует с его противоостеопоротическим действием [46]. Ионы Ag^+ и Cu^{2+} высвобождаются по двухфазному механизму: быстрая начальная элюция (первые 24–72 ч), обеспечивающая ранний антимикробный ответ, сменяется плавным длительным выделением, минимизирующим цитотоксичность [47]. На кинетику выхода ионов критически влияет pH микроокружения: в условиях воспалительного ацидоза скорость высвобождения большинства катионов и анионов возрастает, что может быть использовано для создания pH-чувствительных систем с обратной связью.

Целенаправленное изменение кристаллохимических, морфологических и поверхностных параметров через ионное замещение позволяет осуществлять тонкую настройку физико-химического поведения ГА, адаптируя его под конкретную клиническую задачу.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ *IN VITRO*

Клеточные и молекулярные реакции на модифицированный ГА определяются типом допанта, его концентрацией и кинетикой высвобождения ионов. Принципиально важна концепция концентрационного «окна»: для каждого биоактивного иона существует диапазон, в котором наблюдается стимуляция клеточных функций (пролиферация, дифференцировка), а за его пределами — отсутствие ответа или прямая цитотоксичность [5]. В табл. 1 представлен анализ ключевых аспектов биосовместимости замещенного ГА *in vitro*.

Цитосовместимость и пролиферативная активность. Стандартные колориметрические тесты (MTT, CCK-8) и флуоресцентное окрашивание Live/Dead показывают, что все замещенные

Таблица 1. Зависимость биологического эффекта от концентрации допанта (катиона) в структуре гидроксиапатита
Table 1. Dependence of the biological effect on the concentration of the dopant (cation) in the hydroxyapatite structure

Допант Dopant	Концентрация в гидроксиапатите, мол.% Concentration in hydroxyapatite, mol. %	Клеточная модель Cellular model	Эффект Effect	Верхняя граница цитотоксичности Upper limit of cytotoxicity
Mg ²⁺	0,5–2,0	МСК, остеобласты (МС3Т3-Е1, MG-63) MSC, osteoblasts (MC3T3-E1, MG-63)	Пролиферация, активность щелочной фосфатазы, умеренная резорбция Proliferation, alkaline phosphatase activity, moderate resorption	>5 мол.% — ингибирование пролиферации >5 mol.% — inhibition of proliferation [23]
Zn ²⁺	0,5–1,5	МСК, остеобласты, макрофаги MSC, osteoblasts, macrophages	Остеогенная дифференцировка, антимикробный эффект, подавление образования остеокластов Osteogenic differentiation, antimicrobial effect, osteoblast suppression	>3 мол.% — значительная цитотоксичность и снижение минерализации >3 mol.% — significant cytotoxicity and decreased mineralization [24]
Sr ²⁺	1,0–10,0	МСК, остеобласты, остеокласты MSC, osteoblasts, osteoclasts	Пролиферация остеобластов, ингибирование образования остеокластов Osteoblast proliferation, osteoclast inhibition	>20 мол.% — не выявлено острой токсичности, но возможна гипоминерализация >20 mol.% — no acute toxicity detected, but hypomineralization is possible [9]
Cu ²⁺	0,1–1,0	HUVEC, МСК, бактерии HUVEC, MSC, bacteria	VEGF-секреция, ангиогенез, антибактериальная активность VEGF secretion, angiogenesis, antibacterial activity	>2 мол.% — цитотоксичность для эукариотических клеток >2 mol.% — cytotoxicity for eukaryotic cells [48]
Co ²⁺	0,1–1,0	МСК, HUVEC, макрофаги MSC, HUVEC, macrophages	Стабилизация HIF-1α, VEGF-экспрессия, мягкая стимуляция остеогенеза Stabilization of HIF-1α, VEGF expression, mild stimulation of osteogenesis	>2 мол.% — прооксидантный эффект, апоптоз >2 mol.% — pro-oxidant effect, apoptosis [49]
Ag ⁺	0,5–2,0	Фибробласты, остеобласты, бактерии Fibroblasts, osteoblasts, bacteria	Выраженная антимикробная активность, умеренная цитосовместимость Expressed antimicrobial activity, moderate cytocompatibility	>2 мол.% — подавление пролиферации и активности щелочной фосфатазы >2 mol.% — suppression of proliferation and alkaline phosphatase [50]

Примечание: МСК — мезенхимальные стволовые клетки; HIF-1α — фактор, индуцируемый гипоксией; HUVEC — эндотелиальные клетки, полученные из эндотелия пупочной вены человека; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста.
Note: MSCs — mesenchymal stem cells; HIF-1α — hypoxia-inducible factors; HUVEC — human umbilical vein endothelial cell; VEGF — vascular endothelial growth factor.

Таблица составлена авторами
 The table is prepared by the authors

ГА при оптимальных концентрациях допантов поддерживают адгезию и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, остеобластов и фибробластов [5]. Mg-ГА (1–2 мол.%) не только не снижает жизнеспособность клеток, но и ускоряет пролиферацию на 20–30% относительно чистого ГА за счет активации интегринавых сигнальных путей [23]. Цинк при концентрациях до 1,5 мол.% стимулирует адгезию остеобластов, однако при превышении 3 мол.% наблюдаются резкое падение митохондриальной

активности и увеличение доли некротических клеток [24]. Sr-ГА, напротив, обладает исключительно широким терапевтическим окном: даже 10 мол.% Sr²⁺ не вызывает цитотоксичности, а пролиферация остеобластов возрастает на 35–50% [51].

Остеогенная дифференцировка. Остеоиндуктивный потенциал замещенного ГА оценивают по маркерам ранней (щелочная фосфатаза) и поздней (остеокальцин; остеоопонтин; экспрессия генов *Runx2*, *Colla1*) стадий остео-

генеза. Sr-ГА (5–10 мол.%) стабильно повышает активность щелочной фосфатазы в 1,5–2 раза и экспрессию *Runx2* в 2–3 раза относительно стехиометрического ГА, причем эффект реализуется через кальций-чувствительные рецепторы и киназу ERK (extracellular signal-regulated kinase) [9]. Магний (1–2 мол.%), особенно в комбинации с карбонатом, усиливает экспрессию остеопонтина, способствуя ускорению минерализации матрикса уже на 7–10-е сутки [23]. Zn-ГА модулирует остеогенез дозозависимо: 0,5–1,0 мол.% Zn^{2+} стимулирует активность щелочной фосфатазы и экспрессию остеокальцина, тогда как 2 мол.% и более ингибирует минерализацию, вероятно конкурируя с кальцием за транспортные системы [24]. Кобальт(II) и медь(II) в низких концентрациях (0,1–0,5 мол.%) также усиливают остеогенный потенциал, опосредуя его через гипоксическую стимуляцию, хотя и менее выражено, чем Sr^{2+} .

Остеокластогенез и резорбция. Модели с использованием моноцитов/макрофагов (RAW 264.7, первичные моноциты костного мозга), индуцированных RANKL, позволяют оценить влияние замещенного ГА на образование и активность остеокластов. Стронций — классический ингибитор остеокластогенеза: Sr-ГА подавляет экспрессию TRAP (тартрат-резистентная кислая фосфатаза) и катепсина К, а также уменьшает количество многоядерных TRAP-положительных клеток на 40–60% по сравнению с чистым ГА [9]. Цинк оказывает двойной эффект: в концентрациях 0,5–1 мол.% он препятствует образованию зрелых остеокластов, но при >2 мол.% может стимулировать провоспалительные макрофаги и остеокластическую резорбцию. Mg-ГА в умеренных дозах (1–2 мол.%) усиливает резорбцию материала в результате повышения растворимости и активации остеокластов, что в контексте биodeградации является полезным свойством [23].

Антимикробные и противогрибковые свойства. Наиболее ярко антимикробная функция выражена у Ag-, Zn- и Cu-замещенных ГА. Серебро (1–2 мол.%) подавляет рост *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli* на 3–5 порядков, причем ионы Ag^+ высвобождаются пролонгированно, поддерживая бактерицидную концентрацию в течение нескольких недель [52, 53]. Цинк (1–1,5 мол.%) и медь (0,5–1,0 мол.%) также

демонстрируют выраженную активность против грамположительных и грамотрицательных штаммов, включая метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) и *Pseudomonas aeruginosa*, а Cu-ГА дополнительно оказывает антифунгальное действие в отношении *Candida albicans* [10]. Механизм связан с генерацией активных форм кислорода, нарушением мембранного потенциала и взаимодействием с ДНК микроорганизмов. Важно, что в содопированных системах (например, Zn/Ag-ГА) наблюдается синергизм, позволяющий снизить концентрацию каждого иона и избежать цитотоксичности для остеобластов.

Исследования *in vitro* свидетельствуют, что ионная модификация ГА представляет собой мощный инструмент управления ключевыми регенеративными процессами: от остеогенеза до ангиогенеза и инфекционного контроля. При этом строгий контроль концентраций допантов, предпочтительно в составе многокомпонентных систем, — обязательное условие для увеличения терапевтических эффектов при минимизации цитотоксических рисков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VIVO* И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Доклинические испытания на животных моделях и ограниченные клинические исследования подтверждают, что ионное замещение ГА существенно улучшает регенеративные исходы по сравнению со стехиометрическим ГА. Ниже обобщены ключевые результаты, сгруппированные по клинко-нозологическому принципу.

Костно-пластическая хирургия. Замещение сегментарных дефектов критического размера является «золотым стандартом» оценки osteoconductive и osteoinductive свойств костно-пластических материалов. На моделях дефектов свода черепа и бедренной кости у крыс и кроликов Sr-ГА и Si-ГА демонстрируют статистически значимое превосходство над немодифицированным ГА по объему новообразованной кости и срокам osteointegration [54]. Гистоморфометрический анализ подтверждает формирование зрелой пластинчатой кости с упорядоченными коллагеновыми волокнами и выраженной васкуляризацией в группах с модифицированными имплантатами. Si-ГА отличается особенно ранней активацией

остеобластов на границе кость–имплантат уже к 4-й неделе, что связывают с повышенной адсорбцией эндогенных факторов роста на отрицательно заряженной силикатной поверхности. Sr-ГА, в свою очередь, обеспечивает более длительный анаболический эффект, что делает его предпочтительным для крупных дефектов в условиях замедленной регенерации.

Профилактика и лечение перипротезной инфекции. Инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин ревизионного эндопротезирования. Костные цементы и гранулы на основе Ag-, Cu- и Zn-ГА способны предотвращать бактериальную колонизацию *in vivo*. На модели остеомиелита большеберцовой кости у кроликов (инокуляция *S. aureus*) имплантация Ag-ГА (1,5 мол.%) снижала бактериальную инфекцию на 3–4 порядка и полностью предотвращала формирование биопленки на поверхности имплантата, в отличие от чистого ГА, где биопленка отмечена в 90% случаев. Cu-ГА (0,8 мол.%) также показал эффективность, причем его преимущество состоит в дополнительной стимуляции ангиогенеза в перипротезной зоне [26]. Содопированные системы (Zn/Ag-ГА) обеспечивают синергичный антибактериальный эффект с минимизацией цитотоксичности для остеогенных клеток, что подтверждено гистологически отсутствием некроза окружающих тканей.

Стоматология. В стоматологической практике особый интерес представляют F-ГА и Mg-ГА. F-ГА, внедренный в композитные пломбировочные материалы или покрытия для зубных имплантатов, формирует на поверхности слой фторапатита, обладающий значительно более высокой кислотоустойчивостью, чем эмаль и стехиометрический ГА, что эффективно предотвращает вторичный кариес [55].

Покрывтия на металлических имплантатах. Модифицированные ГА-покрытия на титановых и кобальт-хромовых имплантатах наносят преимущественно методами плазменного напыления, микродугового оксидирования и золь-гель-осаждения [56]. При микродуговом оксидировании формируют пористые слои, легированные Zn и Sr *in situ*, что улучшает механическую интерлокацию и создает градиент терапевтических ионов. Клинически значимо уменьшение времени достижения вторичной стабильности имплантатов с 8–12 до 4–6 недель [57].

Системы доставки лекарств. Замещенный ГА служит эффективным носителем для контролируемого высвобождения лекарственных средств, причем ионный допант усиливает терапевтический синергизм. Например, пористые гранулы Sr-ГА, импрегнированные антибиотиком ванкомицином, обеспечивают двухфазное высвобождение: ранний бактерицидный пик и поддерживающую концентрацию в течение 21 дня, что в модели инфицированного костного дефекта у крыс позволило одновременно подавить инфекцию и стимулировать регенерацию [58]. Лекарственное средство может оставаться на композитном носителе на основе ГА, а затем постепенно высвобождаться по мере деградации биополимера, способствуя абсорбции лекарственных препаратов и повышая эффективность лечения опухолей. Лекарственные носители на основе ГА подходят для систем доставки лекарственных средств (сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная системы, система крови, иммунная система и т.д.). Таким образом, модифицированный ГА трансформируется из пассивных скаффолдов в активные платформы тераностики, где носитель, ионный допант, и лекарство действуют синергично.

БИОМИМЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД: МОДЕЛИРОВАНИЕ СОСТАВА И СТРУКТУРЫ КОСТИ

Фундаментальным отличием синтетического гидроксиапатита от минеральной фазы костной ткани является не стехиометрия, а его многокомпонентный, дефектный и динамически изменяющийся состав. Природный биологический ГА представляет собой карбонированный, кальций-дефицитный, нанокристаллический фосфат кальция с широким спектром изоморфных примесей, содержание которых зависит от возраста, диеты, гормонального статуса и стадии ремоделирования кости [2–4]. Это понимание легло в основу биомиметической стратегии — создания «идеального имплантата», который не только заполняет дефект, но и активно участвует в клеточной сигнализации, имитируя ионный пул резорбируемой нативной кости.

Ионный состав нативной кости: эталон для модифицирования. Костный минерал содержит около 4–8 мас.% карбонат-ионов (CO_3^{2-}), преимущественно замещающих фосфатные группы (B-тип), что придает кристаллам повы-

шенную растворимость и химическую активность [2–3]. Катионный состав представлен Na^+ (0,5–0,8 мас.%), Mg^{2+} (0,5–1,5 мас.%), K^+ (0,03–0,07 мас.%), а также микроэлементами Sr^{2+} , Zn^{2+} , Si^{4+} , Cu^{2+} и Mn^{2+} в следовых количествах (от 10^{-3} до 10^{-1} мас.%) [18]. Костный минерал не статичен: с возрастом уменьшается доля карбоната и магния, повышается кристалличность и происходит обеднение микроэлементами (Zn , Mn), что коррелирует со снижением регенеративного потенциала и увеличением хрупкости. Таким образом, «идеальный имплантат» должен воспроизводить состав молодой, метаболически активной кости с высокой степенью карбонирования и содержанием лабильных ионов-стимуляторов.

Концепция многокомпонентного содопирования. Введения одного катиона или аниона недостаточно для воссоздания сложного биомиметического сигнала. Стратегия содопирования предполагает одновременное допирование ГА несколькими ионами, выполняющими взаимодополняющие функции и компенсирующими зарядовый дисбаланс [8]. Классическая пара, моделирующая состав кости, — $\text{Na}^+/\text{CO}_3^{2-}$ -ГА: ионы Na^+ , входя в позиции Ca^{2+} , компенсируют заряд карбонат-ионов в фосфатных узлах и одновременно повышают растворимость, а карбонат имитирует кислотную чувствительность нативной кости. Более сложные системы, например, $\text{Mg}^{2+}/\text{Sr}^{2+}/\text{CO}_3^{2-}$ или $\text{Sr}^{2+}/\text{Mg}^{2+}/\text{Zn}^{2+}/\text{SiO}_4^{4-}$, воспроизводят динамику ионного обмена в резорбционной области: Mg^{2+} ускоряет начальную деградацию имплантата и стимулирует адгезию остеобластов, Sr^{2+} в среднесрочной перспективе подавляет остеокласты и активирует остеогенез, Zn^{2+} обеспечивает антимикробный фон, а силикат-ионы поддерживают минерализацию и адсорбцию факторов роста. Особый интерес вызывают биомиметические системы с переменным профилем высвобождения. В отличие от равномерного допирования, создаются градиентные структуры, в которых наружные слои обогащены быстро резорбируемыми ионами (Mg^{2+} , CO_3^{2-}), а внутренние — долгоживущими терапевтическими ионами (Sr^{2+} , Zn^{2+}), что имитирует каскадную передачу сигналов при ремоделировании кости. Такие системы последовательно активируют ангиогенез, хемотаксис стволовых клеток и остеогенную дифференцировку в экспериментах *in vivo* [25].

Биомиметический дизайн модифицированного ГА — это не копирование усредненного

элементного состава, а образование динамической, структурно и химически неоднородной системы, способной поэтапно высвобождать терапевтические ионы, синхронизируя активность остеобластов, остеокластов, эндотелиальных и иммунных клеток в процессе регенерации. Конечная цель — создание имплантата, который не просто замещает утраченную ткань, а функционирует как «активный орган», в реальном времени регулируя клеточную активность в процессе регенерации.

ПРОБЛЕМЫ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на лавинообразный рост числа публикаций и очевидный прогресс в создании биомиметических материалов, переход от лабораторных прототипов замещенного ГА к широкому клиническому внедрению сдерживается рядом фундаментальных и технологических проблем.

Термическая стабильность и сохранение допантов при спекании. Значительную часть костно-пластических материалов необходимо подвергать высокотемпературной обработке для получения керамических гранул, блоков или покрытий с необходимыми механическими свойствами. Однако именно стадия спекания (обычно 800–1300 °C) критична для многих замещенных ГА. Mg- и C-ГА при нагреве выше 700–800 °C претерпевают термическое разложение с выделением CO_2 , потерей допанта и образованием побочных фаз (β -трикальцийфосфат, оксид кальция), что непредсказуемо меняет резорбтивность и биосовместимость конечного продукта. Si-ГА также склонен к деградации при высоких температурах: избыточное вхождение кремния индуцирует аморфизацию и потерю структурной целостности [16]. Решением проблемы видится переход к низкотемпературным методам (холодное спекание, искровое плазменное спекание при пониженных температурах), а также разработка самоотверждаемых цементов на основе замещенных апатитов, вообще исключающих спекание.

Контроль кинетики высвобождения ионов. Профиль высвобождения терапевтических ионов из модифицированного ГА зачастую характеризуется так называемым взрывным эффектом (*burst release*): до 40–60% допанта элюирует в течение первых 24–72 ч, что может вызывать локальные цитотоксические пики и не обеспечи-



вает долгосрочного терапевтического действия [59]. Для ионов с узким концентрационным терапевтическим диапазоном (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^{+}) это особенно критично. Механизм burst release связан с быстрой диссоциацией поверхностно-адсорбированных и слабо связанных ионов на наноструктурной поверхности [10]. Проблема усугубляется отсутствием стандартизованных протоколов оценки элюции *in vitro*, что делает трудносопоставимыми результаты разных лабораторий. Перспективные стратегии включают создание барьерных покрытий, градиентное легирование и инкапсулирование допантов в матрицу ГА через контролируемую кристаллизацию, что позволяет перейти к кинетике нулевого порядка [59].

Трансляционное расхождение между моделями *in vitro* и условиями *in vivo*. Стандартные клеточные тесты проводят в статических условиях при постоянном pH и с однократной сменой среды, что не воспроизводит динамического микроокружения костного дефекта [43]. В реальных условиях *in vivo* имплантат подвергается циклическим механическим нагрузкам, воздействию ферментов, переменного pH (от физиологического 7,4 до 4,5 в зоне резорбции остеокластов) и многокомпонентной воспалительной среды. Многие материалы, оказывающие превосходный остеогенный эффект *in vitro*, не подтверждают его в животных моделях из-за инактивации высвобождаемых ионов белками плазмы или быстрой элиминации. Для сокращения этого разрыва предлагаются микрофлюидные чипы и биореакторы, воссоздающие гемодинамику и пролиферацию остеобластов, остеокластов и эндотелия [43].

Отсутствие стандартизации токсичности длительного воздействия наночастиц. Многие замещенные ГА используют в наноразмерной форме для повышения биоактивности. Не определены предельно допустимые концентрации допантов в органах-мишенях (печень, почки, селезенка) после резорбции имплантата, особенно для ионов с потенциальной кумулятивной токсичностью (лантаниды, серебро, кобальт) [41]. Отсутствует стандартизация методов оценки размера, дзета-потенциала и растворимости наночастиц в биологических средах, что делает невозможным сравнительный анализ данных. Решением может стать разработка международных стандартов (ISO, ASTM)

на доклинические испытания модифицированного ГА.

Будущие задачи и новые горизонты. Несмотря на перечисленные сложности, область развивается по нескольким прорывным направлениям. Во-первых, хеометрику начинают применять для предсказания биологического ответа на мультиионные комбинации, что позволит сузить экспериментальное пространство и ускорить поиск оптимальных составов. Во-вторых, 3D-печать персонализированных скаффолдов с воксельным управлением составом позволяет создавать градиентные имплантаты, точно повторяющие анатомию дефекта и обеспечивающие пространственно-временное высвобождение ионов, имитирующее стадийность остеогенеза и ангиогенеза. В-третьих, разрабатываются «умные» материалы, реагирующие на pH или температуру воспалительного очага: например, Zn- или Ag-ГА, минимально высвобождающие ионы при физиологическом pH, но резко усиливающие элюцию в кислой среде бактериального микроокружения, что обеспечивает антимикробную защиту [60]. Совокупность этих инноваций нацелена на преодоление существующих ограничений и создание регенеративного инструмента персонализированной медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной научной литературы свидетельствует, что модифицирование ГА путем ионного замещения является гибким инструментом управления физико-химическими, механическими и биологическими свойствами костно-пластических материалов. Кристалло-химическая пластичность структуры гидроксипатита, обусловленная двумя неэквивалентными кальциевыми позициями, туннельным гидроксильным каналом и развитой системой компенсации заряда, позволяет вводить в решетку различные катионы (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ag^{+}) и анионы (CO_3^{2-} , SiO_4^{4-} , F^{-} , Cl^{-}), каждый из которых придает материалу специфическую функциональность. Экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что целенаправленное допирование способно радикально повысить биорезорбцию (Mg-, CO_3 -ГА), придать выраженные остеоиндуктивные (Sr-ГА, Si-ГА), антимикробные (Ag-, Cu-, Zn-ГА) и ангиогенные (Cu-, Co-ГА) свойства, а также обе-

спечить возможность визуализации имплантата (Gd-, Eu-ГА).

Клинический потенциал замещенного ГА подтвержден в костно-пластической хирургии, стоматологии, лечении остеопороза и в составе покрытий металлических имплантатов. Вместе с тем остается ряд нерешенных проблем: низкая термическая стабильность ряда замещенных ГА, трудно контролируемая кинетика высвобождения ионов, отсутствие стандартизованных протоколов оценки хронической токсичности наночастиц и выраженный трансляционный разрыв между упрощенными моделями *in vitro* и сложной биологической средой *in vivo*.

Модифицированный ГА окончательно эволюционирует из инертного остеокондуктивного наполнителя в активную терапевтическую матрицу, способную не просто замещать костный дефект, но направленно управлять ключевыми этапами регенерации — ангиогенезом, остеогенезом и локальным антимикробным действием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.С. Гигилев — разработка концепции, подготовка чернового и окончательного текста, редактирование; Н.М. Коротченко — разработка концепции, подготовка окончательного текста, рецензирование.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.S. Gigilev — conceptualization, preparation of the draft and final text, editing; N.M. Korotchenko — conceptualization, preparation of the final text, reviewing.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Generative AI. No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang W., Yeung K.W.K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):224–247. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>.
2. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine. *Materials.* 2009;2(2):399–498. <https://doi.org/10.3390/ma2020399>.
3. LeGeros R.Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008;108(11):4742–4753. <https://doi.org/10.1021/cr800427g>.
4. Lu J., Yu H., Chen C. Biological properties of calcium phosphate biomaterials for bone repair: a review. *RSC Adv.* 2018;8(4):2015–2033. <https://doi.org/10.1039/C7RA11278E>.
5. Tite T., Popa A.C., Balescu L.M., Bogdan I.M., Pasuk I., Ferreira J.M.F., Stan G.E. Cationic substitutions in hydroxyapatite: current status of the derived biofunctional effects and their in vitro interrogation. *Materials.* 2018;11(11):2081. <https://doi.org/10.3390/ma11112081>.
6. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: a review. *Ceram Int.* 2015;41(8):9203–9231. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316>.
7. Bigi A., Boanini E., Gazzano M. Ion substitution in biological and synthetic apatites. In: Aparicio C., Ginebra M.P., editors. *Biomaterialization and biomaterials*. Cambridge: Woodhead Publishing; 2016. P. 235–265. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-338-6.00008-9>.
8. Graziani G., Boi M., Bianchi M. A review on ionic substitutions in hydroxyapatite thin films: towards complete biomimeticism. *Coatings.* 2018;8(8):269. <https://doi.org/10.3390/coatings8080269>.
9. Frasnelli M., Cristofaro F., Sglavo V.M., Dirè S., Callone E., Ceccato R. et al. Synthesis and characterization of strontium-substituted hydroxyapatite nanoparticles for bone regeneration. *Mater Sci Eng C.* 2017;71:653–662. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.047>.
10. Kolmas J., Groszyk E., Kwiatkowska-Różycka D. Substituted hydroxyapatites with antibacterial properties. *Biomed Res Int.* 2014;2014:178123. <https://doi.org/10.1155/2014/178123>.



11. Elliott J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier; 1994. 389 p. (Studies in Inorganic Chemistry; vol. 18).
12. Uskoković V. The role of hydroxyl channel in defining selected physicochemical peculiarities exhibited by hydroxyapatite. *RSC Adv.* 2015;5(46):36614–36633. <https://doi.org/10.1039/C4RA17180B>.
13. Terra J., Dourado E.R., Eon J.G., Ellis D.E., Gonzalez G., Rossi A.M. The structure of strontium-doped hydroxyapatite: an experimental and theoretical study. *Phys Chem Chem Phys.* 2009;11(3):568–577. <https://doi.org/10.1039/B802841A>.
14. Gibson I.R., Best S.M., Bonfield W. Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res.* 1999;44(4):422–428.
15. Eslami H., Tahriri M., Moztarzadeh F., Bader R. Nanostructured hydroxyapatite for biomedical applications: from powder to bioceramic. *J Korean Ceram Soc.* 2018;55(6):597–607.
16. Wopenka B., Pasteris J.D. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Mater Sci Eng C.* 2005;25(2):131–143. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2005.01.008>.
17. Matsunaga K., Murata H., Mizoguchi T., Nakahira A. Mechanism of incorporation of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2010;6(6):2289–2293. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.029>.
18. Habibovic P., Barralet J.E. Bioinorganics and biomaterials: bone repair. *Acta Biomater.* 2011;7(8):3013–3026. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.027>.
19. Cawthray J.F., Creagh A.L., Haynes C.A., Wasylishen R.E. Ion exchange in hydroxyapatite with lanthanides. *Inorg Chem.* 2015;54(4):1440–1445. <https://doi.org/10.1021/ic502425e>.
20. Sadat-Shojai M., Khorasani M.T., Dinpanah-Khoshdargi E., Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater.* 2013;9(8):7591–7621. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.012>.
21. Kannan S., Ventura J.M.G., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. Effect of sodium addition on the preparation of hydroxyapatites and biphasic ceramics. *Ceram Int.* 2008;34(1):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2006.07.007>.
22. Keikhosravani P., Maleki-Ghaleh H., Kahaie Khosrowshahi A., Bodaghi M., Dargahi Z., Kavanlouei M. et al. Bioactivity and antibacterial behaviors of nanostructured lithium-doped hydroxyapatite for bone scaffold application. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9214. <https://doi.org/10.3390/ijms22179214>.
23. Shepherd D.V., Kauppinen K., Brooks R.A., Best S.M. An in vitro study into the effect of zinc substituted hydroxyapatite on osteoclast number and activity. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(11):4136–4145. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35089>.
24. Гигилев А.С., Коротченко Н.М. Изучение физико-химических свойств и биоактивности стронций-модифицированного гидроксиапатита, полученного в условиях микроволнового воздействия. *Журнал Сибирского федерального университета. Химия.* 2026;19(1):128–137.
25. Wu C., Zhou Y., Fan W., Han P., Chang J., Yuen J. et al. Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity. *Biomaterials.* 2013;34(2):422–433. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.09.066>.
26. Miola M., Brovarone C.V., Maina G. et al. In vitro study of manganese-doped bioactive glasses for bone regeneration. *Mater Sci Eng C.* 2014;38:107–118. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.01.045>.
27. Iannotti V., Adamiano A., Ausanio G. et al. Fe-doping-induced magnetism in nano-hydroxyapatites. *Inorg Chem.* 2017;56(8):4446–4458. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b03143>.
28. Kurtuldu F., Mutlu N., Michálek M. et al. Cerium and gallium containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for bone regeneration: bioactivity, biocompatibility and antibacterial activity. *Mater Sci Eng C.* 2021;124:112050. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112050>.
29. Neacsu I.A., Stoica E.A., Vasile B.S., Andronescu E. Luminescent hydroxyapatite doped with rare earth elements for biomedical applications. *Nanomaterials.* 2019;9(2):239. <https://doi.org/10.3390/nano9020239>.
30. Rial R., González-Durruthy M., Liu Z., Ruso J.M. Advanced materials based on nanosized hydroxyapatite. *Molecules.* 2021;26(11):3190. <https://doi.org/10.3390/molecules26113190>.
31. Kannan S., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. Synthesis and mechanical behaviour of chlorapatite and chlorapatite/β-TCP composites. *J Eur Ceram Soc.* 2007;27(5):2287–2294. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2006.07.004>.
32. Porter A.E., Patel N., Skepper J.N., Best S.M., Bonfield W. Comparison of in vivo dissolution processes in hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite bioceramics. *Biomaterials.* 2003;24(25):4609–4620. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00355-7](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00355-7).
33. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials.* 2013;6(9):3840–3942. <https://doi.org/10.3390/ma6093840>.
34. Гигилев А.С. Получение гидроксиапатита в условиях микроволнового гидротермального синтеза и изучение его свойств. *МНСК-2017: Химия.* Новосибирск; 2017. С. 95.
35. Халугарова К.Н., Мараева Е.В. Современные методы получения и особенности применения гидроксиапатита. *Наука настоящего и будущего.* 2019;(3):144–148.

36. Fathi M.H., Zahrani E.M. Mechanical alloying synthesis and bioactivity evaluation of nanocrystalline fluoridated hydroxyapatite. *J Cryst Growth*. 2009;311(5):1392–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2008.11.100>.
37. Булина Н.В., Чайкина М.В. Механохимия гидроксипатита и его замещенных форм. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2024;32(5):583–598. <https://doi.org/10.15372/khur2024591>.
38. Pu'ad N.A.S.M., Koshy P., Abdullah H.Z., Idris M. Syntheses of hydroxyapatite from natural sources. *Helvion*. 2019;5(5):e01754. <https://doi.org/10.1016/j.helivion.2019.e01754>.
39. Gomes S., Nedelec J.M., Renaudin G. On the effect of temperature on the insertion of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater*. 2012;8(3):1180–1189. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.12.003>.
40. Drouet C., Aufray M., Rollin S., Vandecandelaere N. Nanocrystalline apatites: The fundamental role of water. *Am Mineral*. 2018;103(4):550–564. <https://doi.org/10.2138/am-2018-6415>.
41. De Lama-Odría M.C., Valle L.J., Puiggalí J. Lanthanides-substituted hydroxyapatite for biomedical applications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3446. <https://doi.org/10.3390/ijms24043446>.
42. Eslami H., Solati-Hashjin M., Tahriri M. The comparison of powder characteristics and physicochemical, mechanical and biological properties between nanostructure ceramics of hydroxyapatite and fluoridated hydroxyapatite. *Mater Sci Eng C*. 2009;29(4):1387–1398. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.10.033>.
43. Rahmati M., Silva E.A., Reseland J.E., Heyward C. Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. *Chem Soc Rev*. 2020;49(15):5178–5224. <https://doi.org/10.1039/D0CS00103A>.
44. Dorozhkin S.V. Functionalized calcium orthophosphates (CaPO₄) and their biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2019;7(47):7471–7489. <https://doi.org/10.1039/C9TB01976F>.
45. Suchanek W.L., Byrappa K., Shuk P., Riman R.E., Janas V.F., TenHuisen K.S. Preparation of magnesium-substituted hydroxyapatite powders by the mechanochemical-hydrothermal method. *Biomaterials*. 2004;25(19):4647–4657. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.12.008>.
46. Kaygili O., Keser S., Kom M., Eroksuz Y., Dorozhkin S.V., Ates T. et al. Strontium substituted hydroxyapatites: synthesis and determination of their structural properties, in vitro and in vivo performance. *Mater Sci Eng C*. 2015;55:538–546. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.05.081>.
47. Lim P.N., Chang L., San Thian E. Development of nano-sized silver-substituted apatite for biomedical applications: a review. *Nanomedicine*. 2015;11(6):1331–1344. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.03.016>.
48. Li K., Cao H., Huang H., Tang S., Wang H., Yang Q. et al. Advances in copper-containing biomaterials for managing bone-related diseases. *Regen Biomater*. 2025;12:rba014. <https://doi.org/10.1093/rb/rba014>.
49. Quinlan E., Partap S., Azevedo M.M. et al. Hypoxia-mimicking bioactive glass/collagen glycosaminoglycan composite scaffolds to enhance angiogenesis and bone repair. *Biomaterials*. 2015;52:358–366. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.006>.
50. Gigilev A.S., Korotchenko N.M., Lariushina A.V., Kozik V.V. Microwave synthesis and study of physicochemical properties of hydroxyapatite modified with silver and zinc ions. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2019;597:1–7. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/597/1/012004>.
51. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):696–702.
52. Коротченко Н.М., Шнайдемиллер А.А., Гигилев А.С. Состав и физико-химические свойства медь-модифицированного гидроксипатита, полученного жидкофазным методом в условиях микроволнового воздействия. *Вестник Томского государственного университета. Химия*. 2022;(26):60–71. <https://doi.org/10.17223/24135542/26/4>.
53. Гигилев А.С., Коротченко Н.М. Исследование антибактериальных свойств цинкмодифицированного гидроксипатита в отношении *E. coli*. *Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. Сборник научных трудов 6-й Международной конференции*. Санкт-Петербург; 2025. С. 27–30.
54. Chandran S., Xu Z., Ke Q., Yin W., Chen Y., Zhang C., Guo Y. Strontium Hydroxyapatite scaffolds engineered with stem cells aid osteointegration and osteogenesis in osteoporotic sheep model. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;163:346–354. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.12.048>.
55. Ortiz M.I.G., Oliveira S., de Melo Alencaral C., Aguiar F.H.B., Lima D.A.N.L. Remineralizing effect of the association of nano-hydroxyapatite and fluoride in the treatment of initial lesions of the enamel: a systematic review. *J Dent*. 2024;145:104973. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.104973>.
56. Kozelskaya A., Dubinenko G., Vorobyev A. et al. Porous CaP coatings formed by combination of plasma electrolytic oxidation and rf magnetron sputtering. *Coatings*. 2020;10(11):1113. <https://doi.org/10.3390/coatings10111113>.
57. Liu L., Ma F., Liu P., Qi Sh., Li W., Zhang K., Chen X. Preparation and antibacterial properties of ZnSr-doped micro-arc oxidation coatings on titanium. *Surf Coat Technol*. 2023;462:129469. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2023.129469>.



58. Lv X.F., Zhou D.M., Sun X.H., Zhao Z. Nano sized hydroxyapatite-poly(lactic acid-vancomycin) in alleviation of chronic osteomyelitis. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:1983–1993. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S356257>.
59. Mocanu A., Cadar O., Frangopol P.T., Petean I., Tomoaia G., Paltinean G.A. et al. Ion release from hydroxyapatite and substituted hydroxyapatites in different immersion liquids: in vitro experiments and theoretical modelling study. *R Soc Open Sci.* 2021;8(1):201785. <https://doi.org/10.1098/rsos.201785>.
60. Гигилев А.С., Коротченко Н.М. Физико-химические свойства и антибактериальная активность цинк-модифицированного гидроксиапатита. *Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Естественные науки.* 2026;(3):87–102.
- ## REFERENCES
1. Wang W., Yeung K.W.K. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: a review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):224–247. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>.
 2. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine. *Materials.* 2009;2(2):399–498. <https://doi.org/10.3390/ma2020399>.
 3. LeGeros R.Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. *Chem Rev.* 2008;108(11):4742–47453. <https://doi.org/10.1021/cr800427g>.
 4. Lu J., Yu H., Chen C. Biological properties of calcium phosphate biomaterials for bone repair: a review. *RSC Adv.* 2018;8(4):2015–2033. <https://doi.org/10.1039/C7RA11278E>.
 5. Tite T., Popa A.C., Balescu L.M., Bogdan I.M., Pasuk I., Ferreira J.M.F., Stan G.E. Cationic substitutions in hydroxyapatite: current status of the derived biofunctional effects and their in vitro interrogation. *Materials.* 2018;11(11):2081. <https://doi.org/10.3390/ma11112081>.
 6. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: a review. *Ceram Int.* 2015;41(8):9203–9231. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316>.
 7. Bigi A., Boanini E., Gazzano M. Ion substitution in biological and synthetic apatites. In: Aparicio C., Ginebra M.P., editors. *Biomaterialization and biomaterials*. Cambridge: Woodhead Publishing; 2016. P. 235–265. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-338-6.00008-9>.
 8. Graziani G., Boi M., Bianchi M. A review on ionic substitutions in hydroxyapatite thin films: towards complete biomimetism. *Coatings.* 2018;8(8):269. <https://doi.org/10.3390/coatings8080269>.
 9. Frasnelli M., Cristofaro F., Sglavo V.M., Dirè S., Calzone E., Ceccato R. et al. Synthesis and characterization of strontium-substituted hydroxyapatite nanoparticles for bone regeneration. *Mater Sci Eng C.* 2017;71:653–662. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.047>.
 10. Kolmas J., Groszyk E., Kwiatkowska-Różycka D. Substituted hydroxyapatites with antibacterial properties. *Biomed Res Int.* 2014;2014:178123. <https://doi.org/10.1155/2014/178123>.
 11. Elliott J.C. Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. Amsterdam: Elsevier; 1994. 389 p. (Studies in Inorganic Chemistry; vol. 18).
 12. Uskoković V. The role of hydroxyl channel in defining selected physicochemical peculiarities exhibited by hydroxyapatite. *RSC Adv.* 2015;5(46):36614–36633. <https://doi.org/10.1039/C4RA17180B>.
 13. Terra J., Dourado E.R., Eon J.G., Ellis D.E., Gonzalez G., Rossi A.M. The structure of strontium-doped hydroxyapatite: an experimental and theoretical study. *Phys Chem Chem Phys.* 2009;11(3):568–577. <https://doi.org/10.1039/B802841A>.
 14. Gibson I.R., Best S.M., Bonfield W. Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res.* 1999;44(4):422–428.
 15. Eslami H., Tahriri M., Moztaaradeh F., Bader R. Nanostructured hydroxyapatite for biomedical applications: from powder to bioceramic. *J Korean Ceram Soc.* 2018;55(6):597–607.
 16. Wopenka B., Pasteris J.D. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Mater Sci Eng C.* 2005;25(2):131–143. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2005.01.008>.
 17. Matsunaga K., Murata H., Mizoguchi T., Nakahira A. Mechanism of incorporation of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater.* 2010;6(6):2289–2293. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.11.029>.
 18. Habibovic P., Barralet J.E. Bioinorganics and biomaterials: bone repair. *Acta Biomater.* 2011;7(8):3013–3026. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.027>.
 19. Cawthray J.F., Creagh A.L., Haynes C.A., Wasylshen R.E. Ion exchange in hydroxyapatite with lanthanides. *Inorg Chem.* 2015;54(4):1440–1445. <https://doi.org/10.1021/ic502425e>.
 20. Sadat-Shojai M., Khorasani M.T., Dinpanah-Khoshdargi E., Jamshidi A. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomater.* 2013;9(8):7591–7621. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.012>.
 21. Kannan S., Ventura J.M.G., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. Effect of sodium addition on the preparation of hydroxyapatites and biphasic ceramics. *Ceram Int.* 2008;34(1):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2006.07.007>.
 22. Keikhosravi P., Maleki-Ghaleh H., Kahaie Khosrowshahi A., Bodaghi M., Dargahi Z., Kavanlouei M. et al. Bioactivity and antibacterial behaviors of nanostructured lithium-doped hydroxyapatite for bone scaffold application. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9214. <https://doi.org/10.3390/ijms22179214>.

23. Shepherd D.V., Kauppinen K., Brooks R.A., Best S.M. An in vitro study into the effect of zinc substituted hydroxyapatite on osteoclast number and activity. *J Biomed Mater Res A*. 2014;102(11):4136–4145. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35089>.
24. Gigilev A.S., Korotchenko N.M. Study of physicochemical properties and bioactivity of strontium-modified hydroxyapatite obtained under microwave exposure. *Journal of Siberian Federal University. Chemistry*. 2026;19(1):128–137. (In Russ.).
25. Wu C., Zhou Y., Fan W., Han P., Chang J., Yuen J. et al. Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity. *Biomaterials*. 2013;34(2):422–433. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.09.066>.
26. Miola M., Brovarone C.V., Maina G. et al. In vitro study of manganese-doped bioactive glasses for bone regeneration. *Mater Sci Eng C*. 2014;38:107–118. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.01.045>.
27. Iannotti V., Adamiano A., Ausanio G. et al. Fe-doping-induced magnetism in nano-hydroxyapatites. *Inorg Chem*. 2017;56(8):4446–4458. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b03143>.
28. Kurtuldu F., Mutlu N., Michálek M. et al. Cerium and gallium containing mesoporous bioactive glass nanoparticles for bone regeneration: bioactivity, biocompatibility and antibacterial activity. *Mater Sci Eng C*. 2021;124:112050. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112050>.
29. Neacsu I.A., Stoica E.A., Vasile B.S., Androne-scu E. Luminescent hydroxyapatite doped with rare earth elements for biomedical applications. *Nanomaterials*. 2019;9(2):239. <https://doi.org/10.3390/nano9020239>.
30. Rial R., González-Durruthy M., Liu Z., Ruso J.M. Advanced materials based on nanosized hydroxyapatite. *Molecules*. 2021;26(11):3190. <https://doi.org/10.3390/molecules26113190>.
31. Kannan S., Lemos A.F., Barba A., Ferreira J.M.F. Synthesis and mechanical behaviour of chlorapatite and chlorapatite/ β -TCP composites. *J Eur Ceram Soc*. 2007;27(5):2287–2294. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2006.07.004>.
32. Porter A.E., Patel N., Skepper J.N., Best S.M., Bonfield W. Comparison of in vivo dissolution processes in hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite bioceramics. *Biomaterials*. 2003;24(25):4609–4620. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00355-7](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00355-7).
33. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. *Materials*. 2013;6(9):3840–3942. <https://doi.org/10.3390/ma6093840>.
34. Gigilev A.S. Obtaining hydroxyapatite under microwave hydrothermal synthesis and study of its properties. In: MNSC-2017: Chemistry: abstract. Novosibirsk; 2017. P. 95. (In Russ.).
35. Khalugarova K.N., Maraeva E.V. Modern methods of obtaining and features of the use of hydroxyapatite. *Nauka nastoyashchego i budushchego*. 2019;(3):144–148. (In Russ.).
36. Fathi M.H., Zahrani E.M. Mechanical alloying synthesis and bioactivity evaluation of nanocrystalline fluoridated hydroxyapatite. *J Cryst Growth*. 2009;311(5):1392–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2008.11.100>.
37. Bulina N.V., Chaikina M.V. Mechanochemistry of hydroxyapatite and its substituted forms. *Chemistry for Sustainable Development*. 2024;32(5):583–598. (In Russ.). <https://doi.org/10.15372/khur2024591>.
38. Pu'ad N.A.S.M., Koshy P., Abdullah H.Z., Idris M. Syntheses of hydroxyapatite from natural sources. *Helvion*. 2019;5(5):e01754. <https://doi.org/10.1016/j.helivon.2019.e01588>.
39. Gomes S., Nedelec J.M., Renaudin G. On the effect of temperature on the insertion of zinc into hydroxyapatite. *Acta Biomater*. 2012;8(3):1180–1189. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.12.003>.
40. Drouet C., Aufray M., Rollin S., Vandecandelaere N. Nanocrystalline apatites: The fundamental role of water. *Am Mineral*. 2018;103(4):550–564. <https://doi.org/10.2138/am-2018-6415>.
41. De Lama-Odría M.C., Valle L.J., Puiggali J. Lanthanides-substituted hydroxyapatite for biomedical applications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3446. <https://doi.org/10.3390/ijms24043446>.
42. Eslami H., Solati-Hashjin M., Tahriri M. The comparison of powder characteristics and physicochemical, mechanical and biological properties between nanostructure ceramics of hydroxyapatite and fluoridated hydroxyapatite. *Mater Sci Eng C*. 2009;29(4):1387–1398. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.10.033>.
43. Rahmati M., Silva E.A., Reseland J.E., Heyward C. Biological responses to physicochemical properties of biomaterial surface. *Chem Soc Rev*. 2020;49(15):5178–5224. <https://doi.org/10.1039/D0CS00103A>.
44. Dorozhkin S.V. Functionalized calcium orthophosphates (CaPO₄) and their biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2019;7(47):7471–7489. <https://doi.org/10.1039/C9TB01976F>.
45. Suchanek W.L., Byrappa K., Shuk P., Riman R.E., Janas V.F., TenHuisen K.S. Preparation of magnesium-substituted hydroxyapatite powders by the mechanochemical-hydrothermal method. *Biomaterials*. 2004;25(19):4647–4657. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.12.008>.
46. Kaygili O., Keser S., Kom M., Eroksuz Y., Dorozhkin S.V., Ates T. et al. Strontium substituted hydroxyapatites: synthesis and determination of their structural properties, in vitro and in vivo performance. *Mater Sci*



- Eng C. 2015;55:538–546. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.05.081>.
47. Lim P.N., Chang L., San Thian E. Development of nano-sized silver-substituted apatite for biomedical applications: a review. *Nanomedicine*. 2015;11(6):1331–1344. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.03.016>.
48. Li K., Cao H., Huang H., Tang S., Wang H., Yang Q. et al. Advances in copper-containing biomaterials for managing bone-related diseases. *Regen Biomater*. 2025;12:rbaf014. <https://doi.org/10.1093/rb/rbaf014>.
49. Quinlan E., Partap S., Azevedo M.M. et al. Hypoxia-mimicking bioactive glass/collagen glycosaminoglycan composite scaffolds to enhance angiogenesis and bone repair. *Biomaterials*. 2015;52:358–366. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.006>.
50. Gigilev A.S., Korotchenko N.M., Lariushina A.V., Kozik V.V. Microwave synthesis and study of physicochemical properties of hydroxyapatite modified with silver and zinc ions. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2019;597:1–7. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/597/1/012004>.
51. Zaitseva E.M., Alekseeva L.I., Nasonov E.L. Pathogenesis of osteoarthritis and rationale for the use of strontium ranelate. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):696–702. (In Russ.).
52. Korotchenko N.M., Shnaidmiller A.A., Gigilev A.S. Composition and physicochemical properties of copper-modified hydroxyapatite obtained by liquid-phase method under microwave exposure. *Tomsk State University Journal of Chemistry*. 2022;(26):60–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17223/24135542/26/4>.
53. Gigilev A.S., Korotchenko N.M. Study of antibacterial properties of zinc-modified hydroxyapatite against *E. coli*. In: Modern achievements of chemical-biological sciences in preventive and clinical medicine: collection of scientific papers of the 6th International Conference. 2025. Saint Petersburg; 2025. P. 27–30. (In Russ.).
54. Chandran S., Xu Z., Ke Q., Yin W., Chen Y., Zhang C., Guo Y. Strontium Hydroxyapatite scaffolds engineered with stem cells aid osteointegration and osteogenesis in osteoporotic sheep model. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;163:346–354. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.12.048>.
55. Ortiz M.I.G., Oliveira S., de Melo Alencaral C., Aguiar F.H.B., Lima D.A.N.L. Remineralizing effect of the association of nano-hydroxyapatite and fluoride in the treatment of initial lesions of the enamel: a systematic review. *J Dent*. 2024;145:104973. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2024.104973>.
56. Kozelskaya A., Dubinenko G., Vorobyev A. et al. Porous CaP coatings formed by combination of plasma electrolytic oxidation and rf magnetron sputtering. *Coatings*. 2020;10(11):1113. <https://doi.org/10.3390/coatings10111113>.
57. Liu L., Ma F., Liu P., Qi Sh., Li W., Zhang K., Chen X. Preparation and antibacterial properties of ZnSr-doped micro-arc oxidation coatings on titanium. *Surf Coat Technol*. 2023;462:129469. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2023.129469>.
58. Lv X.F., Zhou D.M., Sun X.H., Zhao Z. Nano sized hydroxyapatite-poly(lactic acid)-vancomycin in alleviation of chronic osteomyelitis. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:1983–1993. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S356257>.
59. Mocanu A., Cadar O., Frangopol P.T., Petean I., Tomoaia G., Paltinean G.A. et al. Ion release from hydroxyapatite and substituted hydroxyapatites in different immersion liquids: in vitro experiments and theoretical modelling study. *R Soc Open Sci*. 2021;8(1):201785. <https://doi.org/10.1098/rsos.201785>.
60. Gigilev A.S., Korotchenko N.M. Physicochemical properties and antibacterial activity of zinc-modified hydroxyapatite. *Herald of the Bauman Moscow State Technical University. Series Natural Sciences*. 2026;(3):87–102. (In Russ.).

Об авторах

✉ Александр Сергеевич Гигилев — ассистент, кафедра общей и медицинской химии им. профессора В.В. Хорунжого. E-mail: asgigilev@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1820-0451>; SPIN: 3624-2790.
Наталья Михайловна Коротченко — к.х.н., доцент, кафедра неорганической химии. E-mail: korotch@mail.ru; SPIN: 3393-4356

Authors' info

✉ **Alexandr S. Gigilev** — Assistant, Department of General and Medical Chemistry named after Professor V.V. Khorunzhy. E-mail: asgigilev@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0005-1820-0451>; SPIN: 3624-2790
Natalya M. Korotchenko — Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Dept. of Inorganic Chemistry. E-mail: korotch@mail.ru; SPIN: 3393-4356

Эффекты нейротрофина-3 и фактора роста нервов на морфологию, пролиферацию и гибель клеток глиомы С6

Александр Николаевич Чернов^{1,2}, Екатерина Геннадьевна Батоцыренова¹,
Кристина Михайловна Щепеткова¹, Елена Николаевна Красникова¹,
Вадим Анатольевич Кашуро^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Институт экспериментальной медицины, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Университетская наб., д. 7–9, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для цитирования: Чернов А.Н., Батоцыренова Е.Г., Щепеткова К.М., Красникова Е.Н., Кашуро В.А. Эффекты нейротрофина-3 и фактора роста нервов на морфологию, пролиферацию и гибель клеток глиомы С6. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):54–64.

Поступила: 25.01.2026

Одобрена: 20.03.2026

Принята к печати: 20.04.2026

РЕЗЮМЕ. Введение. Из-за недостаточной эффективности стандартных химио- и радиотерапевтических средств при глиобластоме возникает необходимость поиска новых препаратов, которые селективно и эффективно воздействуют на опухолевые клетки, сохраняя при этом здоровые клетки. **Цель исследования** — изучить эффекты нейротрофина-3 (NT-3) и β -формы фактора роста нервов (β -NGF) в течение 3 и 7 суток на морфологию, пролиферацию и гибель клеток крысиной глиомы С6. **Материалы и методы.** Клетки глиомы С6 культивировали в чашках Петри (250 тыс./чашку) в среде «Игла» (MEM) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS) при 37 °C и 5% CO₂ в течение 7 суток. Клетки обрабатывали NT-3 (10 и 20 нг/мл) и β -NGF (100, 200 нг/мл). С помощью прижизненной цифровой микроскопии и программы IM1000, Image J (версия 1.38r) оценивали размеры и площадь клеток, количество, длину, степень арборизации отростков. Определяли индекс пролиферации и количество погибших клеток (в %). **Результаты.** Действие β -NGF (100 и 200 нг/мл) характеризовалось выраженной цитостатичностью. Это прослеживалось в снижении индекса пролиферации более чем в 4 раза, степени арборизации выростов, стимулирования гибели клеток в оба срока наблюдения. Напротив, влияние NT-3 выражалось в усилении пролиферации в 2–3 раза (3-и и 7-е сутки), резком снижении арборизации и гибели клеток. **Выводы.** Результаты констатируют разнонаправленные действия NT-3, NGF на морфофункциональную картину клеток глиомы С6.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиома С6, фактор роста нервов, нейротрофин-3, пролиферация, дифференциация, морфология, гибель клеток

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

✉ Александр Николаевич Чернов. E-mail: al.chernov@mail.ru



Original article

Effects of neurotrophin-3 and nerve growth factor on the morphology, proliferation, and cell death of C6 glioma cells

Alexander N. Chernov^{1,2}, Ekaterina G. Batotsyrenova¹, Kristina M. Shchepetkova¹, Elena N. Krasnikova¹, Vadim A. Kashuro^{1,3}

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Institute of Experimental Medicine, 12 Academic Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, 7-9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

For citation: Chernov A.N., Batotsyrenova E.G., Shchepetkova K.M., Krasnikova E.N., Kashuro V.A. Effects of neurotrophin-3 and nerve growth factor on the morphology, proliferation, and cell death of C6 glioma cells. *Medical Chemistry and Clinical Biochemistry Journal*. 2026;1(1):54–64. (In Russ.).

Received: 25.01.2026

Revised: 20.03.2026

Accepted: 20.04.2026

ABSTRACT. Introduction. Due to the ineffectiveness of standard chemotherapy and radiotherapy for glioblastoma, there is a need to find new drugs that selectively and effectively target tumor cells while sparing healthy tissue cells. **The aim** of the study was the effects of neurotrophin-3 (NT-3) and β -form of nerve growth factor (β -NGF) for 3 and 7 days on the morphology, proliferation and death of rat C6 glioma cells. **Materials and methods.** C6 glioma cells were cultured in Petri dishes (250,000 cells/dish) in Eagle's medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) at 37 °C and 5% CO₂ for 7 days. Cells were treated with NT-3 (10 and 20 ng/ml) and β -NGF (100 and 200 ng/ml). Cell size and area, number, length, and ferning of processes were assessed using intravital digital microscopy with IM1000 and Image J (version 1.38r). The proliferation index and cell death rate (%) were also determined. **Results.** β -NGF (100 and 200 ng/ml) exhibited pronounced cytostatic activity. This was demonstrated by a more than fourfold suppression of the proliferation index, a decrease in the degree of outgrowth ferning, and stimulation of cell death at both observation times. In contrast, the effect of NT-3 was demonstrated by a 2-3-fold increase in proliferation (days 3 and 7) and a sharp decrease in ferning and cell death. **Conclusions.** The results demonstrate the opposing effects of NT-3 and NGF on the morpho-functional profile of C6 cells.

KEYWORDS: C6 glioma, nerve growth factor, neurotrophin-3, proliferation, differentiation, morphology, cell death

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

✉ Alexander N. Chernov. E-mail: al.chernov@mail.ru

© 2026 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость опухолями головного мозга составляет 12,1 на 100 000 населения [1]. Среди них 30% имеют глиальную природу и 81% являются злокачественными, приводящими к неблагоприятному исходу [2]. Средняя продолжительность жизни пациентов с глиобластомой, причем трудоспособного (35–50 лет) возраста, составляет 12–15 мес. [3]. Эти новообразования отличаются высокой скоростью пролиферации, диссеминацией, ангиогенезом, резистентностью к химиопрепаратам и самоподдержанию за счет присутствия собственных стволовых клеток [4, 5]. По этой причине стандартные химио- и радиотерапевтические средства недостаточно эффективны и специфичны, так как эти терапевтические воздействия поражают также и здоровые ткани.

В этой связи возникает необходимость поиска новых подходов и препаратов с селективным и эффективным воздействием на опухолевые клетки при сохранении здоровых клеток ткани. Потенциальными кандидатами могут служить ростовые факторы, в частности фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) [6]. Он представляет собой протеин (7S-форма) массой 140 кДа, состоящий из трех субъединиц: α , β и γ , из которых только средняя обладает биологической активностью. Этот фактор вызывает дифференциацию симпатических и чувствительных нейронов, являясь в то же время эндогенным началом, синтезируемым и секретируемым во многих клетках, тканях и органах человека [7]. Эффекты NGF на глиальные опухолевые клетки различны и заключаются как в ингибировании, так и в стимулировании их митогенной активности и дифференциации, что определяется типом ткани, экспрессией его рецепторов [8]. Однако данные исследования носят противоречивый характер [6, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эффекты нейротрофина-3 (NT-3) и β -формы фактора роста нервов (β -NGF) в течение 3 и 7 суток на морфологию, пролиферацию и гибель клеток крысиной глиомы С6.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Культура клеток

Клетки глиомы крысы С6 были получены из Российской коллекции клеточных культур по-

звоночных (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург, Россия). Опухолевые клетки культивировали в 35-мм чашках Петри (Nunc, Sigma-Aldrich, США) в количестве 250 тыс. в минимальной среде «Игла» (MEM, Sigma-Aldrich, США) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS, Sigma-Aldrich, США) и 10^{-4} г/мл раствора сульфата гентамицина («БиолоТ», Россия) в течение 7 суток при 37 °С и 5% CO₂ [9–11]. Наблюдения осуществляли на 3-и и 7-е сутки.

Протокол добавления факторов

На следующие сутки после посева клеточную среду меняли на среду, содержащую 0,5% FBS, с добавлением 100 или 200 нг/мл β -NGF (Sigma-Aldrich, США) и 10 или 20 нг/мл NT-3 (Sigma-Aldrich, США).

Оценка морфологии клеток

На 3-и и 7-е сутки наблюдения проводили прижизненную цифровую микроскопическую съемку культуры клеток глиомы С6 с помощью инвертированного микроскопа Axio vert A1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного цифровой фотокамерой AxioCam 208 color, при увеличении $\times 312,5$. С применением программного обеспечения Image J, версия 1.38r, оценивали размеры и площадь клеток, количество, длину, степень арборизации отростков, рассчитывали процентное соотношение клеток с разным числом отростков.

Определение индекса пролиферации

Для расчета индекса пролиферации из чашек Петри с клетками глиомы удаляли питательную среду и к клеткам добавляли 0,5 мл 0,25% раствора трипсина с 0,05% ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) (Sigma-Aldrich, США, соотношение 1:3) и инкубировали 2–3 мин при 37 °С. Действие фермента нейтрализовывали добавлением 1 мл FBS. Затем 20 мкл клеток переносили в гематиметр, где подсчитывали количество клеток [12].

Оценка гибели клеток

Жизнеспособность и гибель клеток глиомы С6 оценивали по окрашиванию 0,4% раствором трипанового синего в фосфатно-солевом буфере с pH 7,2 («БиолоТ», Россия). Для этого суспензию клеток смешивали с раствором



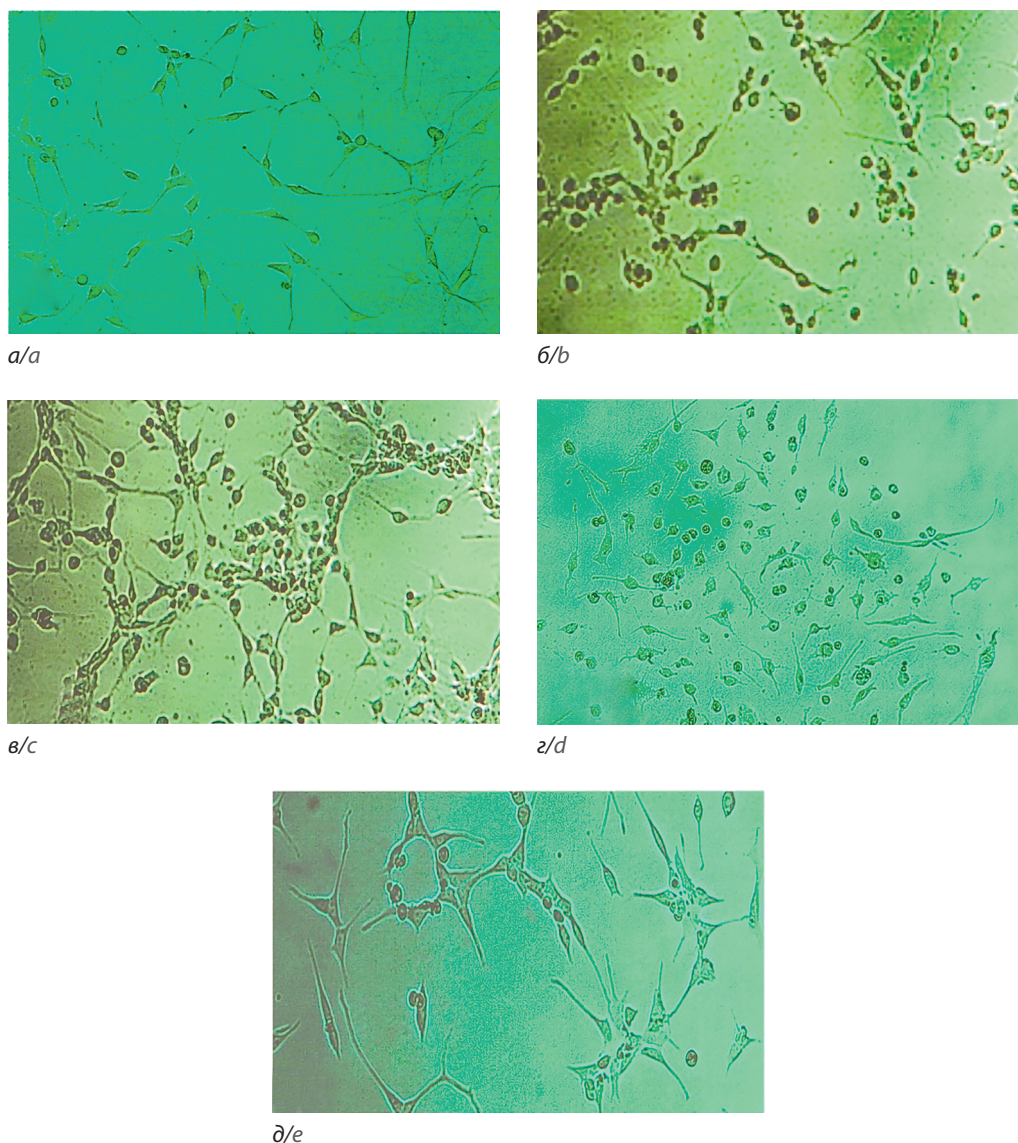


Рис. 1. Глиома С6 на 3-и сутки культивирования в контроле (а), при воздействии нейротрофина-3 в дозе 10 нг/мл (б), в дозе 20 нг/мл (в), фактора роста нервов- β в дозе 100 нг/мл (г), в дозе 200 нг/мл (д). Окрашивание трипановым синим. Увеличение $\times 312,5$ (результаты собственных гистологических исследований)

Fig. 1. Glioma C6 on day 3 of cultivation in control (a), under the influence of neurotrophin-3 at a dose of 10 ng/ml (b), at a dose of 20 ng/ml (c), nerve growth factor- β at a dose of 100 ng/ml (d), at a dose of 200 ng/ml (e). Trypan blue staining. Magnification $\times 312.5$ (results of our own histological studies)

$p < 0,05$), снижалась доля клеток, содержащих два отростка ($22,2 \pm 1,92\%$, $p < 0,05$), три отростка ($4,4 \pm 0,45\%$, $p < 0,05$), а также их арборизация ($4,5 \pm 0,14\%$, $p < 0,05$), что сочеталось с увеличением индекса пролиферации ($9,8 \pm 0,41$ раза, $p < 0,01$) и уменьшением гибели ($0,9 \pm 0,20\%$, $p < 0,05$) относительно показателей в контроле.

Воздействие NGF в дозе 100 нг/мл также сопровождалось увеличением размеров клеток глиомы С6 ($24,5 \pm 0,93$ мкм, $p < 0,05$), количества безотростчатых клеток ($42,5 \pm 9,59\%$,

$p < 0,05$), снижением доли клеток, содержащих два отростка ($36,3 \pm 6,69\%$, $p < 0,05$), три отростка ($3,2 \pm 0,56\%$, $p < 0,05$), а также их арборизации ($6,2 \pm 1,58\%$, $p < 0,01$), что сопровождалось ингибированием индекса пролиферации ($0,5 \pm 0,16$, $p < 0,01$) без влияния на гибель ($4,8 \pm 0,70\%$) клеток относительно контрольных показателей. При применении NGF в дозе 200 нг/мл увеличивались размеры ($28,1 \pm 0,59$ мкм, $p < 0,01$), площадь клеток глиомы С6 ($374,9 \pm 22,43$ мкм², $p < 0,05$), длина отростков ($101,5 \pm 2,99$ мкм,

$p < 0,05$), снижались доля клеток, содержащих два отростка ($40,1 \pm 2,12\%$, $p < 0,05$), а также индекс пролиферации ($0,90 \pm 0,36$ раза, $p < 0,01$), что усиливало гибель клеток ($15,0 \pm 3,55\%$, $p < 0,05$) относительно контрольных показателей.

Влияние NT-3 (10 и 20 нг/мл) и β -NGF (100 и 200 нг/мл) на клетки глиомы C6 также оценивали на 7-е сутки (табл. 2, рис. 2).

Результаты показывают, что при использовании NT-3 (10 нг/мл) уменьшались размеры ($19,8 \pm 0,31$ мкм, $p < 0,05$), площадь клеток ($172,9 \pm 6,63$ мкм², $p < 0,05$), их количество с двумя ($44,3 \pm 1,74\%$, $p < 0,05$) и тремя отростками ($0,3\%$, $p < 0,05$), арборизация ($1,4 \pm 0,30\%$, $p < 0,01$), что сопровождалось увеличением индекса пролиферации ($39,7 \pm 6,49$ раза, $p < 0,01$), числа безотростчатых клеток ($77,9 \pm 4,97\%$, $p < 0,05$) и снижением гибели клеток ($0,2 \pm 0,01\%$, $p < 0,01$) относительно контрольных показателей. Аналогичные эффекты наблюдались при

применении NT-3 в дозе 20 нг/мл. В этой серии уменьшались размеры клеток до $19,2 \pm 1,11$ мкм, площадь до $152,6 \pm 11,55$ мкм² ($p < 0,05$), количество клеток с двумя ($4,7 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$) и тремя отростками ($4,7 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$), а также их арборизация ($1,2 \pm 0,19\%$, $p < 0,01$), длина отростков ($78,2 \pm 0,64$ мкм, $p < 0,01$), что было связано с увеличением индекса пролиферации ($46,3 \pm 0,57$ раза, $p < 0,01$), числа безотростчатых клеток ($78,9 \pm 0,55\%$, $p < 0,05$) и снижением гибели клеток ($0,2 \pm 0,06\%$, $p < 0,01$) относительно контрольных показателей.

Воздействие NGF в дозе 100 нг/мл индуцировало увеличение количества безотростчатых клеток ($55,8 \pm 4,99\%$, $p < 0,05$), снижение доли клеток, содержащих два отростка ($14,7 \pm 2,59\%$, $p < 0,05$), три отростка ($3,0 \pm 0,77\%$, $p < 0,05$), четыре отростка ($0,7\%$, $p < 0,05$), а также их арборизацию ($2,7 \pm 0,60\%$, $p < 0,01$) и длину ($72,8 \pm 3,66$ мкм, $p < 0,05$), что коррелировало

Таблица 2. Морфологические и функциональные параметры клеток глиомы C6 на 7-е сутки культивирования в контроле и при воздействии фактора роста нервов- β (β -NGF) и нейротрофина-3 (NT-3)

Table 2. Morphological and functional parameters of C6 glioma cells on day 7 of cultivation in the control and under the influence of nerve growth factor- β (β -NGF) and neurotrophin-3 (NT-3)

Параметр Parameter	Группа Group				
	контроль control	NT-3, 10 нг/мл NT-3, 10 ng/ml	NT-3, 20 нг/мл NT-3, 20 ng/ml	β -NGF, 100 нг/мл β -NGF, 100 ng/ml	β -NGF, 200 нг/мл β -NGF, 200 ng/ml
Размеры клеток, мкм Cell size, μm	$32,1 \pm 4,00$	$19,8 \pm 0,31^*$	$19,2 \pm 1,11^*$	$29,8 \pm 3,54$	$29,5 \pm 0,97$
Площадь клеток, мкм ² Cell area, μm^2	$362,2 \pm 28,99$	$172,9 \pm 6,63^*$	$152,6 \pm 11,55^*$	$354,9 \pm 101,77$	$305,8 \pm 25,12$
Число отростков, % Number of shoots, %					
0	$25,6 \pm 6,46$	$77,9 \pm 4,97^*$	$78,9 \pm 0,55^*$	$68,9 \pm 5,15^*$	$55,8 \pm 4,99^*$
1	$19,0 \pm 2,92$	$17,8 \pm 2,64$	$16,2 \pm 0,47$	$14,5 \pm 3,26$	$26,5 \pm 1,90$
2	$47,1 \pm 7,53$	$4,3 \pm 1,74^*$	$4,7 \pm 0,89^*$	$14,7 \pm 2,59^*$	$14,7 \pm 4,51^*$
3	$10,4 \pm 1,89$	$1,9 \pm 0,23^*$	$0,3^{**}$	$3,0 \pm 0,77^*$	$2,5 \pm 0,44^*$
4	$6,7^*$	0	$1,0^*$	$0,7^*$	$1,2 \pm 0,15^*$
5	7,8	0	0	0	0
Арборизация, % Arborization, %	$16,9 \pm 5,09$	$1,4 \pm 0,30^{**}$	$1,2 \pm 0,19^{**}$	$2,7 \pm 0,60^{**}$	$4,2 \pm 0,83^{**}$
Длина отростков, мкм Length of processes, μm	$133,2 \pm 11,25$	$68,9 \pm 4,39^*$	$78,2 \pm 0,64^{**}$	$72,8 \pm 3,66^*$	$88,4 \pm 3,12^*$
Пролиферация, ед. Proliferation, units	$22,0 \pm 2,63$	$39,7 \pm 6,49^{**}$	$46,3 \pm 0,57^{**}$	$1,8 \pm 0,34^{**}$	$3,8 \pm 0,42^{**}$
Гибель, % Mortality, %	$7,9 \pm 0,91$	$0,2 \pm 0,01^{**}$	$0,2 \pm 0,06^{**}$	$15,1 \pm 4,02^{**}$	$20,2 \pm 7,9^{**}$

*, ** — статистически значимые отличия $p < 0,05$, $p < 0,01$ от контроля.

*, ** indicate statistically significant differences $p < 0,05$, $p < 0,01$ from the control.

Таблица составлена авторами по собственным данным

The table is prepared by the authors using their own data

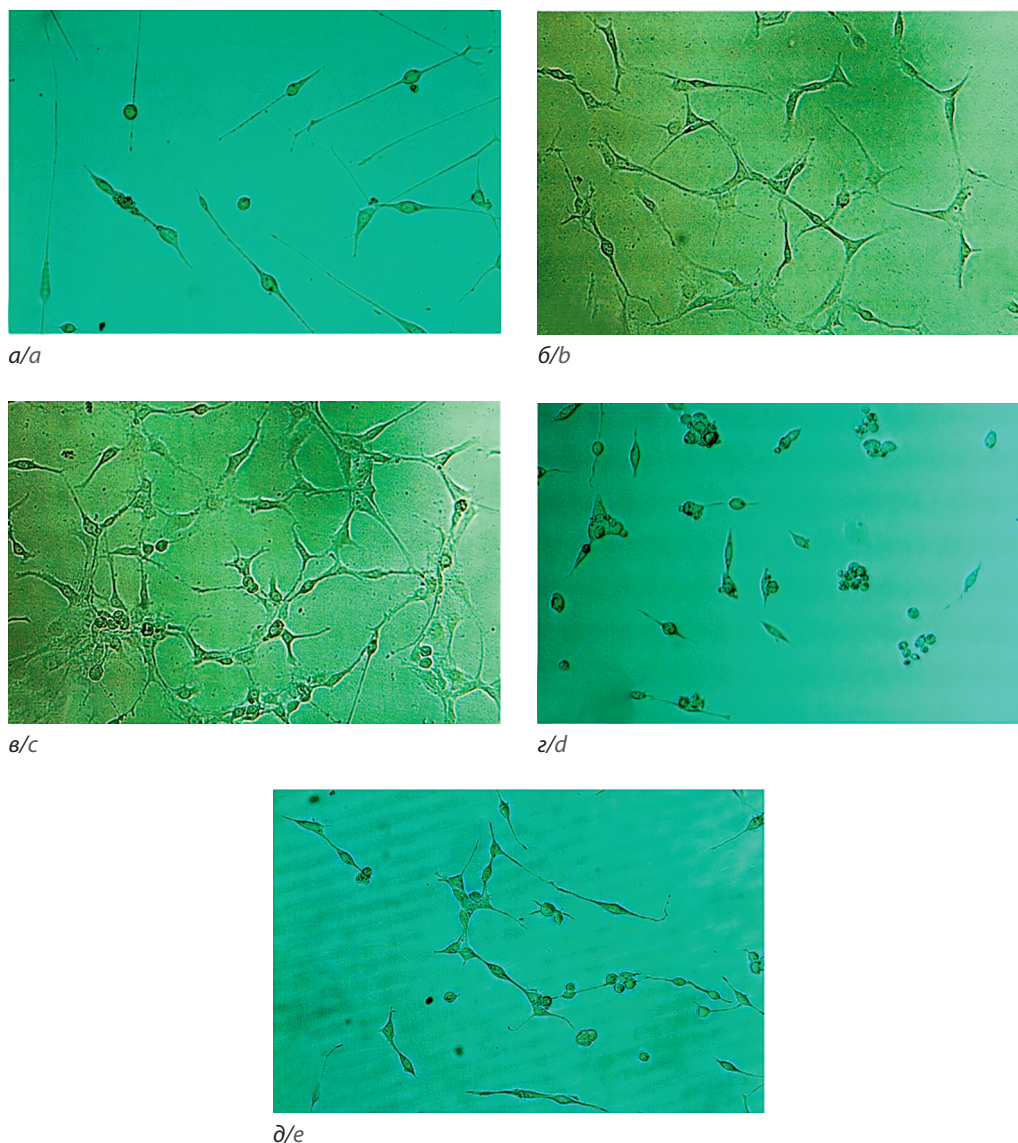


Рис. 2. Глиома С6 на 7-е сутки культивирования в контроле (а), при воздействии нейротрофина-3 в дозе 10 нг/мл (б), в дозе 20 нг/мл (в), фактора роста нервов-β в дозе 100 нг/мл (г), в дозе 200 нг/мл (д). Окрашивание трипановым синим. Увеличение ×312,5 (результаты собственных гистологических исследований)

Fig. 2. Glioma C6 on day 7 of cultivation in control (a), under the influence of neurotrophin-3 at a dose of 10 ng/ml (b), at a dose of 20 ng/ml (c), nerve growth factor-β at a dose of 100 ng/ml (d), at a dose of 200 ng/ml (e). Trypan blue staining. Magnification ×312.5 (results of our own histological studies)

с ингибированием индекса пролиферации ($1,8 \pm 0,34$ раз, $p < 0,01$) и увеличением гибели ($15,1 \pm 4,0\%$, $p < 0,05$) клеток относительно контрольных показателей. Применение NGF в дозе 200 нг/мл увеличивало количество безотростчатых клеток ($68,9 \pm 5,15\%$, $p < 0,05$) и снижало долю клеток, содержащих два отростка ($14,7 \pm 4,51\%$, $p < 0,05$), три отростка ($2,5 \pm 0,44\%$, $p < 0,05$), четыре отростка ($1,2 \pm 0,15\%$, $p < 0,05$), длину отростков ($88,4 \pm 3,12$ мкм, $p < 0,05$), их арборизацию ($4,2 \pm 0,83\%$, $p < 0,01$), а также индекс

пролиферации ($3,8 \pm 0,42$ раза, $p < 0,01$) и усиливало гибель клеток ($20,2 \pm 7,9\%$, $p < 0,05$) относительно контрольных показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

β-NGF в концентрациях 100 и 200 нг/мл значительно ингибировал митогенную активность клеток глиомы С6 и вызывал морфологические изменения: формирование ростовых конусов и нейритогенез. Эти результаты согласуются с наблюдениями Т. Watanabe и соавт., которые уста-

новили, что экзогенный NGF (100 нг/мл) сокращал к 4-м суткам количество клеток С6 на $53,4 \pm 5,15\%$ в сравнении с контролем и индуцировал признаки морфологической дифференцировки. Авторы предположили, что эти признаки — следствие активации синтеза самого белка и его рецепторов [16]. Другие работы также доказывают, что NGF является антимитогенным агентом для глиомы С6, лишь если последняя стабильно экспрессирует тирозинкиназный рецептор TrkA [17, 18]. S.J. Rabin и соавт. констатировали, что клетки С6, лишённые экспрессии TrkA, синтезируют и секретируют NGF и обладают митогенной активностью. Напротив, в экспрессирующих TrkA клетках глиомы синтез NGF прекращается и ингибируется деление клеток глиомы С6. Взаимодействие NGF и TrkA запускает дифференциацию глиомы С6 в олигодендроциты, поскольку данная клеточная линия представлена двумя типами клеток: астроцитами и олигодендроцитами [19].

Более детально вопрос о распределении рецепторов между цитологическими типами в опухоли освещен L.A. Hutton и соавт., которые обнаружили различия в экспрессии мРНК p75, TrkA и TrkB между первичными астроцитами и олигодендроцитами. Ученые показали, что астроциты экспрессируют рецепторы p75 и TrkA, а олигодендроциты — рецепторы p75 и TrkB, поэтому линия С6 сходна с олигоастроцитомой, при которой экспрессия TrkA ограничена астроцитарным типом [20]. Это доказывает наше наблюдение, что клеточные разновидности С6, имеющие различную форму и количество отростков, неодинаково реагируют на NGF.

Существует и другое мнение. Н. Singer и соавт. считают, что NGF оказывает рост-стимулирующее действие на клеточную линию глиобластомы человека, реализуя свой эффект через связывание с рецептором TrkA [21]. В противоположность линии С6, NGF не влиял на морфологию клеток глиомы U373 [15, 20]. Все три опухоли обладают аутокринным механизмом активации рецепторов и секреции NGF, что активирует их рост. В клетках линии глиомы С6, где NGF усиливал их «дифференцировку», экспрессия TrkA является маркером благоприятного течения.

Гибель клеток глиомы С6 при воздействии β -NGF подтверждают другие исследователи, показавшие, что экзогенный NGF через взаимодействие с низкоаффинным рецептором p75 индуцирует апоптоз клеток [22].

Стимулирование или подавление клеточной гибели NGF зависит от соотношения рецепторов p75 и Trk на поверхности клеток [18]. Активация апоптоза и фрагментация ДНК запускаются через рецептор p75, который стимулирует активность сфингомиелиназы, образование церамида, активность митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), Jun N-концевой киназы (JNK), p38 MAPK и каспазы-3 [23].

ВЫВОДЫ

Результаты экспериментов по воздействию NT-3 и β -NGF на морфологические и физиологические признаки (пролиферация, жизнеспособность, гибель) клеток глиомы С6 позволяют заключить, что изменение арборизации, увеличение длины отростков указывают на процесс дифференцировки. Результаты также свидетельствуют о морфологической гетерогенности клеточной линии, что подтверждается присутствием клеток разного размера, формы с различным числом отростков, притом что эти показатели закономерно и пропорционально меняются при добавлении NGF. Данные указывают на разную чувствительность к NGF клеток глиомы (астроцитов, олигодендроцитов), о чем свидетельствует разнонаправленность ответов клеток с различным числом выростов. NGF подавляет пролиферацию и стимулирует гибель клеток глиомы С6. Отсюда вытекают два потенциальных терапевтических подхода с использованием NGF: индукция дифференцировки или гибели глиомы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.Н. Чернов — разработка дизайна исследования, проведение экспериментальной работы, анализ полученных данных, подготовка первичного варианта статьи; Е.Г. Батоцыренова, В.А. Кашуро Е.Н., Красникова — редактирование, участие в интерпретации полученных результатов; К.М. Щепеткова — подготовка материалов к публикации.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. A.N. Chernov — conceptualization, investigation, formal analysis, writing original draft; E.G. Batotsyrenova, V.A. Kashuro, E.N. Krasnikova — writing review and editing, interpretation of data;

K.M. Shchepetkova — preparation materials for publication.

All authors made a substantial contribution to the conception, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Generative AI. No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhao X., He M., Yang R. et al. The global, regional, and national brain and central nervous system cancer burden and trends from 1990 to 2021: an analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Neurol.* 2025;16:1574614. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1574614>.
2. Ostrom Q.T., Bauchet L., Davis F.G. et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):896–913. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>.
3. Sipsos D., Raposa B.L., Freihart O. et al. Glioblastoma: Clinical Presentation, Multidisciplinary Management, and Long-Term Outcomes. *Cancers (Basel).* 2025;17(1):146. <https://doi.org/10.3390/cancers1701014>.
4. He J., Yan X., Hu S. Glioma stem cells: drivers of tumor progression and recurrence. *Stem Cell Res Ther.* 2025;16(1):293. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04352-z>.
5. D'Alessio A., Proietti G., Lama G. et al. Analysis of angiogenesis related factors in glioblastoma, peritumoral tissue and their derived cancer stem cells. *Oncotarget.* 2016;7(48):78541–78556. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12398>.
6. Chernov A., Kudryavtsev I., Komlev A., Alaverdian D., Tsapieva A. et al. Nerve Growth Factor, Antimicrobial Peptides and Chemotherapy: Glioblastoma Combination Therapy to Improve Their Efficacy. *Biomedicines.* 2023;11(11):3009. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11113009>.
7. Wiesmann C., de Vos A.M. Nerve growth factor: Structure and function. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(5-6):748–759. <https://doi.org/10.1007/PL00000898>.
8. Park J.C., Chang I.B., Ahn J.H. et al. Nerve Growth Factor Stimulates Glioblastoma Proliferation through Notch1 Receptor Signaling. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018;61(4):441–449. <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0219>.
9. Божкова В.П., Брежестовский П.Д., Буравлев В.П. и др. Руководство по культивированию нервной ткани. Методы. Техника. Проблемы. М.: Наука; 1988. 318 с.
10. Чернов А.Н., Пюрвеев С.С., Шамова О.В. и др. Модели, использующие мелких лабораторных животных, для изучения эффектов противоопухолевых препаратов. Часть 2. Трансплантационные опухолевые модели. СПб.: СПбГПМУ; 2026.
11. Бонитенко Е.Ю., Кашуро В.А., Башарин В.А. Вопросы моделирования в экспериментальной токсикологии и медицине. Биомодели нулевого порядка. *Медицина труда и промышленная экология.* 2022;62(11):718–732. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>.
12. Freshney R.I. Animal Cell Culture: a Practical Approach. J.R.W. Masters, ed. 3rd ed. London: Oxford Univ. Press; 2000. 315 p.
13. Зайнутдинова Э.М. Основы физиологии человека. Уфа: Изд-во УГНТУ; 2006. 105 с.
14. van Belle G., Fisher L.D., Heagerty P.J., Lumley T. Biostatistics: a methodology for the health sciences. L.D. Fisher, G. van Belle, eds. Canada: John Wiley and Sons Inc.; 2004. 889 p.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999. 459 с.
16. Watanabe T., Katayama Y., Kimura S., Yoshino A. Control of proliferation and survival of C6 glioma cells with modification of the nerve growth factor autocrine system. *Neuro Oncol.* 1999;41(2):121–128. <https://doi.org/10.1023/a:1006127624487>.
17. Cragolini A.B., Volosin M., Huang Y., Friedman W.J. Nerve growth factor induces cell cycle arrest of astrocytes. *Dev Neurobiol.* 2012;72(6):766–776. <https://doi.org/10.1002/dneu.20981>.
18. Rabin S.J., Tornatore C., Baker-Cairns B. et al. TrkA receptors delay C6-2B glioma cell growth in rat striatum.



- tum. *Brain Res Mol. Brain Res.* 1998;56(1-2):273–276. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(98\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(98)00020-5).
19. Weis C., Wiesenhofer B., Humpel C. Nerve growth factor plays a divergent role in mediating growth of rat C6 glioma cells via binding to the p75 neurotrophin receptor. *Neuro Oncol.* 2002;56(1):59–66. <https://doi.org/10.1023/a:1014410519935>.
20. Hutton L.A., deVellis J., Perez-Polo J.R. Expression of p75NGFR TrkA, and TrkB mRNA in rat C6 glioma and type I astrocyte cultures. *J Neurosci Res.* 1992;32(3):375–383. <https://doi.org/10.1002/jnr.490320309>.
21. Singer H., Hansen B., Martinie D., Karp C. Mitogenesis in glioblastoma multiforme cell lines: a role for NGF and its TrkA receptors. *Neuro Oncol.* 1999;45(1):1–8. <https://doi.org/10.1023/a:1006323523437>.
22. Pflug B.R., Colangelo A.M., Tornatore C., Mocchetti I. TrkA induces differentiation but not apoptosis in C6-2B glioma cells. *J Neurosci Res.* 2001;64(6):636–645. <https://doi.org/10.1002/jnr.1117>.
23. Tseng T.H., Shen C.H., Huang W.S. et al. Activation of neutral-sphingomyelinase, MAPKs, and p75 NTR-mediated caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis in C6 glioma cells. *J Biomed Sci.* 2014;21(1):61. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-61>.
6. Chernov A., Kudryavtsev I., Komlev A., Alaverdian D., Tsapieva A. et al. Nerve Growth Factor, Antimicrobial Peptides and Chemotherapy: Glioblastoma Combination Therapy to Improve Their Efficacy. *Biomedicines.* 2023;11(11):3009. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11113009>.
7. Wiesmann C., de Vos A.M. Nerve growth factor: Structure and function. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(5-6):748–759. <https://doi.org/10.1007/PL00000898>.
8. Park J.C., Chang I.B., Ahn J.H. et al. Nerve Growth Factor Stimulates Glioblastoma Proliferation through Notch1 Receptor Signaling. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018;61(4):441–449. <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0219>.
9. Bozhkova V.P., Brezhnevskii P.D., Buravlev V.P. et al. Guide to culturing nerve tissue. Methods. Technique. Problems. Moscow: Science; 1988. 318 p. (In Russ.).
10. Chernov A.N., Pyurveev S.S., Shamova O.V. et al. Models using small laboratory animals to study the effects of anticancer drugs. Part 2. Transplantation tumor models. Educational and methodical manual of St. Petersburg: St. Petersburg State Medical University, 2026. (In Russ.).
11. Bonitenko E.Y., Kashuro V.A., Basharin V.A. Modeling issues in experimental toxicology. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2022;62(11):718–732. (In Russ.). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732>.
12. Freshney R.I. Animal Cell Culture: a Practical Approach. J.R.W. Masters, ed. 3rd ed. London: Oxford Univ. Press; 2000. 315 p.
13. Zainutdinova E.M. Fundamentals of Human Physiology: Textbook. Manual. Ufa: USPTU Publishing House; 2006. 105 p. (In Russ.).
14. van Belle G., Fisher L.D., Heagerty P.J., Lumley T. Biostatistics: a methodology for the health sciences. L.D. Fisher, G. van Belle, eds. Canada: Jonh Wiley and Sons Inc.; 2004. 889 p.
15. Glants S. Medical and biological statistics. Moscow: Practice; 1999. 459 p. (In Russ.).
16. Watanabe T., Katayama Y., Kimura S., Yoshino A. Control of proliferation and survival of C6 glioma cells with modification of the nerve growth factor autocrine system. *Neuro Oncol.* 1999;41(2):121–128. <https://doi.org/10.1023/a:1006127624487>.
17. Cragnolini A.B., Volosin M., Huang Y., Friedman W.J. Nerve growth factor induces cell cycle arrest of astrocytes. *Dev Neurobiol.* 2012;72(6):766–776. <https://doi.org/10.1002/dneu.20981>.
18. Rabin S.J., Tornatore C., Baker-Cairns B. et al. TrkA receptors delay C6-2B glioma cell growth in rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;56(1-2):273–276. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(98\)00020-5](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(98)00020-5).

REFERENCES

1. Zhao X., He M., Yang R. et al. The global, regional, and national brain and central nervous system cancer burden and trends from 1990 to 2021: an analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Neurol.* 2025;16:1574614. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1574614>.
2. Ostrom Q.T., Bauchet L., Davis F.G. et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol.* 2014;16(7):896–913. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>.
3. Sipos D., Raposa B.L., Freihat O. et al. Glioblastoma: Clinical Presentation, Multidisciplinary Management, and Long-Term Outcomes. *Cancers (Basel).* 2025;17(1):146. <https://doi.org/10.3390/cancers1701014>.
4. He J., Yan X., Hu S. Glioma stem cells: drivers of tumor progression and recurrence. *Stem Cell Res Ther.* 2025;16(1):293. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04352-z>.
5. D’Alessio A., Proietti G., Lama G. et al. Analysis of angiogenesis related factors in glioblastoma, peritumoral tissue and their derived cancer stem cells. *Oncotarget.* 2016;7(48):78541–78556. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12398>.

19. Weis C., Wiesenhofer B., Humpel C. Nerve growth factor plays a divergent role in mediating growth of rat C6 glioma cells via binding to the p75 neurotrophin receptor. *Neuro Oncol.* 2002;56(1):59–66. <https://doi.org/10.1023/a:1014410519935>.
20. Hutton L.A., deVellis J., Perez-Polo J.R. Expression of p75NGFR TrkA, and TrkB mRNA in rat C6 glioma and type I astrocyte cultures. *J Neurosci. Res.* 1992;32(3): 375–383. <https://doi.org/10.1002/jnr.490320309>.
21. Singer H., Hansen B., Martinie D., Karp C. Mitogenesis in glioblastoma multiforme cell lines: a role for NGF and its TrkA receptors. *Neuro Oncol.* 1999;45(1):1–8. <https://doi.org/10.1023/a:1006323523437>.
22. Pflug B.R., Colangelo A.M., Tornatore C., Mocchetti I. TrkA induces differentiation but not apoptosis in C6-2B glioma cells. *J Neurosci Res.* 2001;64(6):636–645. <https://doi.org/10.1002/jnr.1117>.
23. Tseng T.H., Shen C.H., Huang W.S. et al. Activation of neutral-sphingomyelinase, MAPKs, and p75 NTR-mediated caffeic acid phenethyl ester-induced apoptosis in C6 glioma cells. *J Biomed Sci.* 2014;21(1):61. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-61>.

Об авторах

✉ **Александр Николаевич Чернов** — к.б.н., старший преподаватель кафедры биологической химии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; старший научный сотрудник, отдел общей патологии и патологической физиологии, Институт экспериментальной медицины.
E-mail: al.chernov@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>; SPIN: 8454-1568

Екатерина Геннадьевна Батоцыренова — д.б.н., доцент, заведующая кафедрой общей и медицинской химии им. проф. В.В. Хорунжего, профессор кафедры биологической химии.
E-mail: bkaterina2009@yandex;
<https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>; SPIN: 5800-7966

Кристина Михайловна Щепеткова — ассистент кафедры биологической химии.
E-mail: tesh_07@inbox.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-8250-4178>; SPIN: 2788-9060

Елена Николаевна Красникова — к.х.н., доцент кафедры биологической химии.
E-mail: enkrasnikova@gmail.com;
SPIN: 3220-2630

Вадим Анатольевич Кашуро — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологической химии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Санкт-Петербургский государственный университет.
E-mail: kashro@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; SPIN: 3821-8062

Author' info

✉ **Alexander N. Chernov** — Cand. Sci. (Biol.), Assistant, Dept. of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Senior Researcher, Dept. of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine.
E-mail: al.chernov@mail.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-2464-7370>; SPIN: 8454-1568

Ekaterina G. Batotsyrenova — Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head, Dept. of General and Medicinal Chemistry named after prof. V.V. Khorunzhy; Professor, Dept. of Biological Chemistry.
E-mail: bkaterina2009@yandex;
<https://orcid.org/0000-0003-3827-4579>; SPIN: 5800-7966

Kristina M. Shchepetkova — Assistant, Dept. of Biological Chemistry.
E-mail: tesh_07@inbox.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-8250-4178>; SPIN: 2788-9060

Elena N. Krasnikova — Cand. Sci. (Chemistry), Associate Professor, Dept. of Biological Chemistry.
E-mail: enkrasnikova@gmail.com;
SPIN: 3220-2630

Vadim A. Kashuro — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Dept. of Biological Chemistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor, Dept. of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University.
E-mail: kashro@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0002-7892-0048>; SPIN: 3821-8062

