НОО “ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ НАУКА”

ИННОВАЦИОННЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ МЕТОДЫ В БИОМЕДИЦИНСКИХ И ЕСТЕСТВЕННОНАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

КОЛЛЕКТИВНАЯ МОНОГРАФИЯ

WWW.SCIPRO.RU

НАУЧНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ НАУКА

ИННОВАЦИОННЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ МЕТОДЫ В БИОМЕДИЦИНСКИХ И ЕСТЕСТВЕННОНАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

КОЛЛЕКТИВНАЯ МОНОГРАФИЯ

www.scipro.ru
Нижний Новгород, 2025

УДК 00
ББК 1
И66

Главный редактор: Краснова Наталья Александровна – кандидат экономических наук, доцент, руководитель НОО «Профессиональная наука»

Технический редактор: Гусева Ю.О.

Рецензенты:
Петрова Марина Михайловна - Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ. Первый проректор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО. Член рабочей группы РКО «Терапевтические аспекты кардиологической практики», член правления РКО, член центрального совета РНМОТ

Авторы:
Богачёва Е.В., Богачева Н.В., Булдакова Е.А., Гладских Н.А., Жук А.В., Корнеева Е.Е., Парчайкина М.В., Ревин В.В., Ревина Э.С., Садовникова Е.С., Смертина М.Л., Хасаншина З.Р., Чудайкина Е.В.

Инновационные аналитические и исследовательские методы в биомедицинских и естественнонаучных исследованиях [Электронный ресурс]: монография. – Эл. изд. - Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf: 87 с.). - Нижний Новгород: НОО "Профессиональная наука", 2025. – Режим доступа: http://scipro.ru/conf/monograph_250625.pdf. Сист. требования: Adobe Reader; экран 10'.

ISBN 978-5-908003-06-3

Материалы монографии будут полезны преподавателям, научным работникам, специалистам предприятий, а также студентам, магистрантам и аспирантам.

При верстке электронной книги использованы материалы с ресурсов: Designed by Freepik, Canva.

ISBN 978-5-908003-06-3
9 785908 003063 >

© Авторский коллектив, 2025 г.

© Издательство НОО Профессиональная наука, 2025 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 5

Глава 1. Риски и угрозы кибербезопасности как составляющая экономической безопасности медицинской организации 7

Глава 2. Роль нейротрофических факторов в регуляции регенерационных процессов в соматических нервах 23

Глава 3. Цитокины как иммунологический фактор риска развития воспалительных послеоперационных осложнений в акушерско-гинекологической практике 53

Заключение 73

Библиографический список 74

Сведения об авторах 85

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Введение

В монографии представлены теоретические подходы и концепции, аналитические обзоры, практические решения в конкретных сферах науки и образования.

Монография состоит из 3-х глав.

В первой главе авторы рассматривают вопрос риск и угроз кибербезопасности как составляющей экономической безопасности медицинской организации. Сектор здравоохранения сегодня наиболее уязвим к кибератакам, превосходя по количеству инцидентов другие отрасли. В зону риска входят не только больницы, но и производители медоборудования, фармацевтические и биотехнологические компании, чья зависимость от цифровых технологий постоянно растет. Конфиденциальные данные пациентов, медицинские исследования и персональная информация сотрудников представляют высокую ценность для киберпреступников, государственных структур и конкурентов.

Ключевая статистика (2024 г.):

- Рост критических атак на 32% (MTC RED)
- 75% успешных атак используют вредоносное ПО (Positive Technologies)
- Утечки данных в 21 организации (Solar AURA)
- Основные векторы атак:
  -Обход систем защиты (36%)
  -Сетевые атаки и вредоносный софт (по 25%)
  -Внутренние нарушения (5%)

Несмотря на инвестиции в безопасность, традиционные методы защиты перестают быть эффективными. Еженедельные сообщения о новых взломах подтверждают необходимость пересмотра подходов к кибербезопасности в медицине.

Именно на этот вопрос авторам предстоит ответить в этой главе, а также понять, что привлекает киберпреступников и как с ними бороться в современных реалях.

Во второй главе авторы рассматривают вопрос роли нейротрофических факторов в регуляции регенерационных процессов в соматических нервах.

В настоящее время одной из актуальных проблем регенеративной биомедицины является восстановление функционирования периферической нервной системы. Ежегодно в мире проводится более 2 млн. операций с целью устранения посттравматического дефекта соматических нервов и в последнее время наблюдается тенденция к увеличению их повреждений в связи с ростом дорожно-транспортных происшествий, бытового и производственного травматизма. Тем не менее, несмотря на широкое применение различных подходов и методов лечения, степень инвалидизации остается достаточно высокой, а сроки восстановления функций нервных проводников – длительными. Особое внимание уделяется исследованию различных путей активации аксональной регенерации при действии стимуляторов биологического происхождения для восстановления функциональной активности поврежденных нервов. В литературе появляется всё больше сообщений, свидетельствующих об участии нейротрофических факторов, в частности, инсулиноподобного фактора роста-1, в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки нервных клеток. При действии нейротрофических факторов происходит активация сигнальный путей, в результате чего повышается

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

экспрессия различных факторов транскрипции, контролирующих синтез отдельных белковых фракций, в том числе белков цитоскелета и белков аксонального роста, необходимых для восстановления функциональной активности поврежденных нервных волокон. Детальное изучение этих сигнальных каскадов позволит разработать препараты нового поколения, проявляющие высокую эффективность в результате их направленного воздействия на определенные звенья рецепторной системы, участвующей в регенерации нервных проводников.

В третьей главе монографии представлена информация о роли цитокинов как иммунологического фактора риска развития воспалительных послеоперационных осложнений в акушерско-гинекологической практике. Рассмотрены критерии, определяющие развитие и тяжесть течения инфекционно-воспалительных послеоперационных осложнений. Представлены результаты экспериментальных исследований по оценке динамики цитокинового профиля на фоне воспалительных послеоперационных осложнений у женщин репродуктивного возраста, нуждающихся в абдоминальном родоразрешении. На основе проведенных исследований разработан способ определения степени тяжести состояния пациенток по балльной оценке иммунологических показателей, который может быть использован для прогнозирования течения послеоперационного периода и выбора тактики лечения. Проведена сравнительная оценка цитокинового профиля у пациенток различных возрастных групп. Оценен уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у женщин менопаузального возраста в зависимости от коморбидности – количества сопутствующих экстрагенитальных патологий. Представлены результаты научных исследований об особенностях цитокинового профиля у женщин, нуждающихся в экстракорпоральном оплодотворении.

Результаты работы имеют важное практическое значение для повышения эффективности профилактики и лечения воспалительных послеоперационных осложнений в гинекологии и акушерстве, получения положительных результатов ЭКО.

Авторский коллектив:

Глава 1. Риски и угрозы кибербезопасности как составляющая экономической безопасности медицинской организации (Жук А.В., Богачёва Е.В., Гладских Н.А.)

Глава 2. Роль нейротрофических факторов в регуляции регенерационных процессов в соматических нервах (Парчайкина М.В., Чудайкина Е.В., Ревина Э.С., Садовникова Е.С., Ревин В.В.)

Глава 3. Цитокины как иммунологический фактор риска развития воспалительных послеоперационных осложнений в акушерско-гинекологической практике (Богачева Н.В., Смертина М.Л., Хасаншина З.Р., Корнеева Е.Е., Булдакова Е.А.)

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Глава 1. Риски и угрозы кибербезопасности как составляющая экономической безопасности медицинской организации

Кибербезопасность - это совокупность технологий, процессов и практик, направленных на защиту компьютерных систем, сетей и данных от несанкционированного доступа, кибератак, повреждений и злоупотреблений. Основная цель кибербезопасности — обеспечение конфиденциальности, целостности и доступности информации, а также защита от киберугроз.

Кибербезопасность стала критически важной областью, отражающей как технологии и общество адаптируются к растущим цифровым угрозам. Историческое развитие кибератак показывает эволюцию от простых экспериментов до сложных вредоносных программ, программ-вымогателей и фишинговых схем. По данным Security Magazine, современные киберпреступники атакуют интернет-устройства каждые 39 секунд, что подчеркивает необходимость надежной защиты.

Ключевые этапы развития угроз и защиты:

1. Creeper и Reaper (1970-е)

Инженер Боб Томас создал Creeper — первую самовоспроизводящуюся программу, которая выводила сообщение: "Я Creeper, поймай меня, если сможешь!". В ответ Рэй Томлинсон разработал Reaper — первый антивирусный инструмент для нейтрализации угрозы. Это положило начало как кибератакам, так и защитным технологиям.

2. Червь Морриса (1988)

Экспериментальный червь Роберта Морриса, созданный для измерения масштабов интернета, вызвал массовые сбои из-за перегрузки систем. Этот инцидент привел к появлению групп реагирования на инциденты и первому осуждению за компьютерное мошенничество.

3. Эпидемия вирусов (1990-е)

Вирусы ILOVEYOU и Melissa атаковали почтовые системы, вызывая глобальные сбои и финансовые потери. Эти атаки показали необходимость перехода от реактивных мер к проактивной защите.

Пионерские решения в кибербезопасности:

-Ранние исследования: ARPA и ВВС США заложили основы управления уязвимостями через проекты вроде Honeywell Multics, ставшие фундаментом для современных антивирусов.

-Прорыв в антивирусах: К 1987 году появились инструменты Ultimate Virus Killer (UVK) и VirusScan, использовавшие сигнатурный анализ и ранние

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

методы "иммунизации". Однако быстрое разнообразие вирусов вскоре превзошло эти методы.

-Межсетевые экраны: В 1988 году появились первые пакетные фильтры, ставшие основой современных периметровых защитных систем.

Ранние угрозы ускорили развитие кибербезопасности, доказав неэффективность исключительно реактивных мер. Современные стратегии делают упор на анализ поведения, искусственный интеллект и принцип "нулевого доверия" для противодействия развивающимся угрозам.

Кибербезопасность в здравоохранении- это меры и системы, которые могут быть использованы для предотвращения киберпреступлений. Решения для обеспечения кибербезопасности в здравоохранении призваны выполнять две функции: защищать конфиденциальность и безопасность информации о пациентах, а также поддерживать целостность и доступность критически важных систем и инфраструктуры, на которые полагаются медицинские организации для оказания медицинской помощи и спасения жизней. Данные решения крайне важны как для укрепления доверия пациентов, так и для обеспечения соответствия нормам кибербезопасности в здравоохранении.

Проблемы кибербезопасности в здравоохранении уникальны, поскольку данные пациентов носят конфиденциальный характер, а медицинские устройства, подключенные к сети, используются для проведения «горизонтальных» атак на другие информационные системы. Кибератаки могут серьезно повлиять на личную жизнь - вплоть до ее краха - и поставить под угрозу здоровье пациентов. Они также могут вывести из строя целые медицинские сети, а при использовании программ-вымогателей - и работу целых больниц. Именно поэтому кибербезопасность жизненно важна для медицинских организаций, чтобы обеспечить постоянную защиту благополучия и конфиденциальности пациентов.

Чтобы воспользоваться преимуществами возможностей телемедицины и более широких медицинских услуг, не ставя под угрозу благополучие пациентов, кибербезопасность должна быть главным приоритетом в здравоохранении.

Сравнительный анализ показывает существенное отставание медицинских организаций в вопросах информационной защиты от финансового сектора. В то время как банковская отрасль уже более десятилетия последовательно внедряет многоуровневые системы безопасности и предиктивные технологии анализа угроз, здравоохранение продолжает оставаться "ахиллесовой пятой" цифровой инфраструктуры. Такая диспропорция

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

превращает медицинские учреждения в приоритетные цели для организованных киберпреступных группировок.

В частности, на неэффективность мероприятий по обеспечению кибербезопасности здравоохранения влияют:

1. Многоуровневая бюрократическая система, затрудняющая оперативное внедрение современных протоколов безопасности

2. Отсутствие единых стандартов оценки устойчивости критической ИТ-инфраструктуры

3. Децентрализованная система принятия решений по вопросам киберзащиты

В следствие этого, в системе безопасности возникает бесчисленное количество уязвимых мест. Современные исследования демонстрируют, что для успешной атаки на медицинскую информационную систему злоумышленникам требуется в среднем:

- 2-3 незакрытые уязвимости в общедоступных сервисах
- 1 компрометированный учетные данные сотрудника
- Отсутствие базового сегментирования сети

Такая "критическая масса" уязвимостей наблюдается в 78% российских медицинских организаций (по данным ФСТЭК за 2023 год), что создает системные риски для всего сектора здравоохранения. Что же может стать этими недостатками?

Низкая осведомленность: практики кибербезопасности, внедряемые организациями из сферы здравоохранения, часто воспринимаются как неудобства для перегруженных работой врачами и медсестрами, у которых нет времени на внедрение новых процедур безопасности в их и без того напряженную рабочую жизнь. Для того чтобы меры безопасности соблюдались, командам руководителей было бы разумно вписать новые меры безопасности в существующую практику, чтобы минимально нарушать работу или отвлекать медицинский персонал, однако зачастую это не так. В результате медицинские работники часто отдают предпочтение своим обязанностям перед надежной системой безопасности, оставляя дверь открытой для злоумышленников.

Нехватка кадров: отрасль здравоохранения сталкивается с масштабной нехваткой киберспециалистов. В связи с бюджетными ограничениями большинство организаций отрасли здравоохранения не могут получить доступ к специалистам по кибербезопасности или обучить имеющийся персонал.

Бюджетные ограничения: несмотря на громкие нарушения, которые привели к огромным финансовым потерям и поставили под угрозу жизни

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

пациентов, очевидно, что безопасность все еще не является важным направлением для организаций отрасли здравоохранения. Организации здравоохранения, несомненно, будут оставаться восприимчивыми к вредоносным программам, DDoS, APT и другим угрозам.

По данным статистики: за последние 5 лет российские медицинские учреждения столкнулись с ростом целенаправленных атак, включая ransomware, утечки данных и DDoS. Ниже — анализ на основе данных ФСТЭК, СБ РФ, Kaspersky ICS CERT и отечественных CERT-центров.

-2020–2022: Рост атак на 300% из-за пандемии (источник: Positive Technologies).

-2023: Каждое 3-е медучреждение подверглось кибератаке (данные ФСТЭК).

-ТОР-3 цели:

1. ЕГИСЗ (Единая государственная информационная система здравоохранения).

2. Телемедицинские платформы (например, сервисы видеоконсультаций).

3. Лабораторные информационные системы (ЛИС).

Финансовый ущерб:

- Средний ущерб от ransomware в 2023 году: 5–15 млн рублей на инцидент (Group-IB).

- Утечки данных пациентов: штрафы до 500 тыс. рублей по 152-ФЗ + репутационные потери.

Основные методы атак (2020–2024):

1.Ransomware (48% атак)

Как атакуют:

- Используют уязвимости в RDP и VPN (например, через устаревшие версии Windows).

- Шифруют данные и требуют выкуп в криптовалюте (чаще — Bitcoin, Monero).

В 2021: Атака Babuk на московскую клинику — шифрование баз данных пациентов.

В 2023: LockBit против больницы в Самаре — остановка работы на 72 часа.

2. Фишинг и BEC (35%)

Схемы:

- Поддельные письма от Минздрава или Роспотребнадзора с «срочными документами».

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

- Вредоносные Excel-файлы с макросами (например, под видом отчетов по COVID-19).

В 2022 году хакеры рассылали письма с темой «Обновление требований по вакцинации», заражая системы трояном RedLine.

3. Утечки данных (25%)

Причины:

-Ошибки настройки облачных хранилищ (Яндекс.Облако, S3).

- Уязвимости в API телемедицинских сервисов.

В 2020: Утечка 3,2 млн записей из региональной системы здравоохранения (данные опубликованы на даркнете).

В 2023: Утечка данных пациентов частной лаборатории через незащищенную базу MongoDB.

4. DDoS-атаки (12%)

Цели:

- Системы онлайн-записи к врачу.

- Серверы лабораторий во время пиковых нагрузок (например, при всплеске COVID-тестов).

В 2021 году DDoS на платформу ЕМИАС в Москве привел к сбоям на 4 часа.

5. Атаки на медоборудование (8%)

Уязвимости:

- Устаревшее ПО на МРТ/КТ-сканерах (например, Windows XP).

- Дефолтные пароли на IoT-устройствах (инфузионные pumps, кардиомониторы).

В 2023 году хакеры взломали систему управления томографа в Краснодаре через уязвимость CVE-2022-2396.

Данные компаний в сфере здравоохранения представляют собой не просто набор информации, но и критически важный ресурс, который, в случае утечки или потери, может негативно повлиять на здоровье и безопасность пациентов. Их особая ценность состоит в том, что они могут напрямую повлиять на качество лечения и оказания медицинских услуг, особенно в условиях, когда доступ к информации становится затруднённым из-за кибератак, таких как вирусы-шифровальщики.

С учётом возрастающей активности киберпреступников, которые стремятся использовать эти данные в своих целях, медицинские организации обязаны не только защищать свои информационные системы, но и активно осознавать, почему эти данные так привлекательны для злоумышленников. ИТ-специалисты должны развивать понимание не только ценности данных, но и методов, которыми киберпреступники могут манипулировать этой

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

информацией, чтобы создать эффективные меры защиты и минимизировать риски.

В условиях современного мира, где технологии и угрозы быстро развиваются, здоровье и безопасность пациентов напрямую зависят от уровня готовности медицинских учреждений к киберугрозам.

Вот основные категории информации, которую могут красть киберпреступники, а также объяснение, почему она имеет такую высокую ценность:

1. Личные данные пациентов: Ф.И.О., адрес, дата рождения, номер социального страхования, номера медицинских карт. Эти данные могут использоваться для кражи личности, мошенничества с медицинскими услугами или для продажи на черном рынке. Личные данные пациентов позволяют преступникам строить доверительные отношения с другими организациями или людьми, что помогает в совершении мошенничества.

2. Медицинские истории и записи: полные медицинские истории, результаты анализов и диагнозы. Эту информацию можно использовать для манипуляций с медицинскими пособиями или страховыми выплатами. Данные о здоровье могут быть использованы для получения медицинских услуг от имени другого человека или для торговли на черном рынке, где спрос на такие данные высок.

3. Финансовая информация: номера кредитных карт, банковские реквизиты и данные о страховках. Преступники могут осуществлять транзакции от имени организации или пациентов. Финансовая информация имеет прямую денежную ценность и может быть использована для создания поддельных заявок на кредит или совершения покупок.

4. Данные о страховании: информация о полисах и выплатах. С помощью этих данных злоумышленники могут подавать ложные заявки на страховые выплаты. Страховые данные могут быть проданы на черном рынке или использованы для мошенничества.

5. Данные о медицинских устройствах: информация о подключенных медицинских устройствах, таких как кардиостимуляторы или диабетические мониторинги. Злоумышленники могут манипулировать данными или использовать эту информацию для шантажа. В случае манипуляций с устройствами может возникнуть угроза жизни пациента, что делает такие данные особенно ценными для шантажа.

6. Данные о сотрудниках: личные данные работников, включая их профессиональные лицензии и квалификации. Эти данные могут использоваться для кражи личности или доступа к системам организации. Подобные данные могут позволить злоумышленникам обойти внутренние защиты и получить доступ к более ценным данным.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

7. Научные исследования и разработки: данные о клинических испытаниях, исследованиях и патентах. Эти сведения могут использоваться конкурентами или продаваться. Научные данные имеют высокую экономическую ценность, так как могут ускорить разработку лекарств или медицинских технологий. Они пользуются спросом как у конкурентов, так и отдельных людей.

Наряду с недостатками существуют и риски. Организации здравоохранения по определению опираются на сложные системы, состоящие из множества взаимодействующих частей. В результате возникают слабые места, которыми и могут воспользоваться киберпреступники. Некоторые из наиболее распространенных уязвимостей можно условно разделить на:

1. Технологические риски:

- Устаревшие системы: Многие медицинские учреждения используют устаревшее программное обеспечение и операционные системы. В них есть уязвимости, которые хакеры могут использовать для получения доступа.
- Незащищенные медицинские приборы: Медицинские устройства с цифровым подключением, такие как аппараты МРТ и кардиомониторы, могут быть взломаны, если не будут защищены надлежащими протоколами. Многие медицинские устройства, такие как системы мониторинга, инфузионные насосы и другие IoT-устройства, могут иметь уязвимости, которые могут быть использованы злоумышленниками для доступа к сети учреждения.
- Необновленное ПО: Использование устаревших систем и программного обеспечения повышает уязвимость киберугроз. Недостаточная поддержка и обновления могут оставить системы открытыми для атак.

2. Человеческие риски:

- Человеческий фактор: Сотрудники медицинских учреждений могут стать жертвами фишинговых писем или других коммуникационных атак, что позволит хакерам проникнуть в соответствующие системы и похитить данные.
- Нихилистический персонал: Люди, работающие в здравоохранении, могут случайно допустить ошибки, которые могут привести к утечке данных. Недостаточное обучение и осведомленность сотрудников о рисках кибербезопасности могут усугубить ситуацию.
- Регуляторные требования: Невыполнение требований и стандартов в сфере защиты данных медицинской информации (таких как

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

HIPAA в США) может привести к юридическим последствиям и штрафам.

- Стрессовые ситуации и сбои: В условиях пандемии или других катастрофических событий медицинские учреждения могут быть более уязвимы к киберугрозам из-за перегруженности и недостатка ресурсов.
- Социальная инженерия: Злоумышленники могут использовать методы социальной инженерии для манипуляции сотрудниками, чтобы получить доступ к системам или данным.

3. Обменные риски:

- Третьи стороны: Медицинские организации передают конфиденциальные данные сторонним организациям. Если у них плохо развита система кибербезопасности, это может подвергнуть риску информацию, которую они получают от медицинских учреждений.
- Утечка конфиденциальной информации: Медицинские учреждения хранят большое количество личных данных пациентов, включая медицинские записи, финансовую информацию и идентификационные данные. Утечка такой информации может привести к серьезным последствиям, включая кражу личности.
- Кибератаки: Больницы и медицинские учреждения становятся мишенью для различных типов атак, таких как Ransomware (вымогательные программы), DDoS-атаки и фишинг. Эти атаки могут привести к недоступности медицинских систем и замедлению оказания медицинской помощи.
- Недостаток ресурсов: Многие медицинские учреждения имеют ограниченные бюджеты на кибербезопасность, что затрудняет внедрение современных технологий защиты и обучение персонала.
- Компрометация цепочки поставок: Если у третьих лиц, работающих с медицинскими учреждениями, есть уязвимости, это может создать риски для безопасности данных в самом учреждении.

Риски тесно связаны с таким понятием как угрозы. Киберугрозы представляют собой угрозы, связанные с использованием информационных технологий для нанесения вреда, кражи данных, нарушения работы систем и других противозаконных действий. Они могут исходить как от отдельных злоумышленников, так и от организованных групп или государств. Киберугрозы могут иметь серьезные последствия для организаций и частных лиц, включая финансовые потери, утечку конфиденциальной информации и репутационные риски.

К киберугрозам относят:

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

1. Вредоносное ПО: в современной цифровой среде злонамеренные программы представляют серьезную опасность для информационных систем. Эти вредоносные коды, включая вирусы, червей, троянов и шпионские модули, внедряются в системы через уязвимые точки. Особую опасность представляют:

- Программы-вымогатели, которые шифруют данные и требуют выплаты за их восстановление;
- Троянские модули, составляющие 79% всех атак на медицинские учреждения;
- Шпионские программы, незаметно собирающие конфиденциальную информацию.

Основные каналы проникновения, используемые преступниками до сих пор являются: зараженные вложения электронной почты, компрометированные мобильные приложения, уязвимости в подключаемых медицинских устройствах.

2. Социальная инженерия и фишинг: методы психологического манипулирования остаются наиболее распространенным способом атак (поддельные письма от имени руководства или коллег, фальшивые уведомления от медицинских сервисов, использование актуальных тем (например, пандемии COVID-19)).

Статистика показывает:

- более 100 000 зарегистрированных доменов, связанных с коронавирусом;
- из них 3% из них содержали явно вредоносный код;
- и 5% демонстрировали подозрительную активность;

3. Риски цепочки поставок (или уязвимости сторонних организаций): Внешние подрядчики и партнеры часто становятся источниками утечки учетных данных, каналами для распространения вредоносного кода, слабыми звеньями в общей системе безопасности.

4. Идеологически мотивированные атаки или хактивизм: Медицинские учреждения подвергаются целенаправленным DDoS-атакам, вандализму цифровых систем, политически мотивированному шпионажу.

В текущих условиях ни одна организация, в том числе в сфере здравоохранения, не является полностью защищённой от полного спектра киберугроз. Данные пациентов, медицинские сети и приложения становятся приоритетной целью для киберпреступников. Важно понимать, что речь идет не о том, "если" произойдет инцидент, а о том, "когда" он произойдет. Чтобы эффективно противостоять этим вызовам, медицинским организациям необходимо внедрять проактивные меры безопасности,

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

которые обеспечат быстрое обнаружение и реагирование на киберинциденты.

Взаимодействие на уровне руководства: в современном мире руководство компании должно активно участвовать в процессе обеспечения кибербезопасности. Защита организации от быстро меняющегося контура угроз уже не может быть задачей только ИТ-директора, специалиста по информационной безопасности или ИТ-команды. Кибербезопасность – это ответственность каждого сотрудника, и руководство должно создавать условия для вовлечения всех работников в управление киберрисками на всех уровнях бизнеса.

Важно гарантировать, что все сотрудники, так или иначе связанные с проектами, потенциально угрожающими репутации компании, интегрируют оценку безопасности в каждую свою деятельность, проект и процесс. Создание крепкой культуры кибербезопасности внутри организации имеет первостепенное значение. Эта культура должна распространяться от руководства до новых сотрудников, способствуя их полному пониманию рисков, связанных с использованием различных технологий.

Обучение: в дополнение к руководству, организациям необходимо гарантировать, что все сотрудники обладают современными знаниями о киберрисках и осознают свою личную роль в защите данных пациентов и самой организации. Для формирования культуры безопасности в лечебных учреждениях медицинские работники всех уровней должны регулярно проходить обновленные курсы и тренинги по кибербезопасности. Такое обучение становится жизненно важным для предоставления сотрудникам необходимых инструментов для выявления и реагирования на актуальные угрозы. Эффективным шагом в этом направлении могут стать регулярные тестирования по кибербезопасности, направленные на выявление уязвимостей, а также последующее специализированное обучение для их устранения.

Защита устройств: с учетом того, что медицинские работники все активнее используют мобильные и IoT-устройства в своей практике, а пациенты все чаще взаимодействуют с ними через цифровые каналы, защита этих технологий становится одной из ключевых задач для сферы здравоохранения. Увеличение числа подключенных устройств также создает больше возможностей для злоумышленников проникнуть в системы организаций.

Организациям следует внедрять строгие меры по защите устройств в рамках управления рисками, чтобы медицинский персонал мог безопасно использовать доступные им гаджеты. Это включает

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

аутентификацию пользователей, шифрование трафика, контроль доступа на основе ролей и использование виртуальных частных сетей, чтобы снизить риск киберугроз.

Помимо сетевых атак, злоумышленники могут также получить доступ к данным путем кражи физических устройств. Поэтому важно, чтобы организации разработали комплексную стратегию защиты медицинских данных, интеллектуальной собственности и конфиденциальной информации о пациентах и персонале, которые доступны через подключенные устройства. Это подразумевает строгие политики, чтобы каждое устройство было должным образом защищено и не покидало физические границы организации.

Сотрудничество и обмен знаниями: крайне важно наладить оперативный обмен данными об угрозах в сфере здравоохранения. Руководители ИБ должны активно взаимодействовать с коллегами из отрасли, делиться актуальными индикаторами компрометации (IoC), эффективными методами защиты и практическим опытом. Такой подход позволит внедрять лучшие практики кибербезопасности и предотвращать распространение атак: если одна организация столкнулась с угрозой, другие должны быть готовы отразить ее до проникновения.

Постоянный мониторинг и расследование угроз: непрерывный мониторинг — это ключевой инструмент для оценки внешних угроз в реальном времени, позволяющий принимать обоснованные решения на основе актуальных данных. Современные решения анализируют динамические потоки информации из множества источников (SIEM, EDR, сетевые сенсоры), что снижает уровень ложных срабатываний и повышает точность детектирования.

Кроме того, такой подход дает ИБ-командам возможность:

- Оптимизировать распределение ресурсов – фокусироваться на реальных угрозах, а не на шуме.

- Действовать превентивно – выявлять индикаторы атаки (IoA) до реализации угрозы.

- Укреплять киберустойчивост – адаптировать защиту под меняющийся ландшафт угроз, включая целевые атаки на критическую инфраструктуру.

План реагирования на инциденты: в условиях, когда кибератаки становятся не просто вероятностью, а вопросом времени, а медицинские организации остаются одной из главных целей для хакеров, отсутствие готового плана реагирования на инциденты — непростительная халатность.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Современный IRP (Incident Response Plan) должен включать не только ручные протоколы, но и **автоматизированные системы анализа угроз (SOAR, XDR), позволяющие:

- Сократить время реагирования с часов до минут за счет автоматизации рутинных процессов

- Минимизировать ущерб от атак, особенно критичных для медучреждений (ransomware, утечки PHI)

- Соответствовать новым регуляторным требованиям (например, обновленным стандартам NIST или локальным законам о защите медданных)

Ждать первого серьезного инцидента, чтобы начать разработку плана — все равно что устанавливать противопожарную систему во время пожара. В 2024 году, когда средняя стоимость простоя медучреждения из-за кибератаки превышает $1 млн в сутки, такое промедление может стать фатальным.

Как мы уже выяснили, индустрия здравоохранения остается одной из главных целей для киберпреступников — в 2023 году 45% медучреждений столкнулись с атаками ransomware, а ущерб от простоя критических систем достигал $1 млн в сутки. В таких условиях традиционные методы защиты устарели — требуются инновационные технологии, обеспечивающие превентивную безопасность и минимальное время реагирования.

Ключевые технологии защиты были предложены профессионалами из США:

1. ИИ и машинное обучение: от обнаружения к предиктивной защите

Современные системы на базе ИИ (например, XDR и SOAR) не просто обнаруживают угрозы, а предсказывают их, анализируя:

- Аномалии в поведении пользователей (UEBA)

- Паттерны атак, характерные для healthcare (например, целевые фишинговые кампании против медперсонала)

- Уязвимости в устаревшем ПО (60% больниц до сих пор используют Windows 7)

Пример: Решения Darktrace сокращают время реакции на атаки с часов до секунд за счет автономного реагирования.

2. Блокчейн: защита от подделки медицинских данных

Технология обеспечивает:

- Неизменяемость записей EHR (электронных медкарт)

- Прозрачный аудит доступа (кто, когда и зачем просматривал данные)

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

- Защиту от подделки рецептов и результатов анализов

Проект MedRec (MIT) снизил число несанкционированных доступов к медданным на 72%.

3. Квантово-устойчивые алгоритмы

С появлением квантовых компьютеров традиционное шифрование (RSA, ECC) станет уязвимым. Ведущие организации (например, Cleveland Clinic) уже тестируют PQC (Post-Quantum Cryptography) для защиты данных пациентов.

4. Планы реагирования: новые требования

После вступления в силу новых поправок к HIPAA (2024) медучреждения обязаны:

1. Внедрять автоматизированные системы инцидент-менеджмента (например, Splunk Phantom)

2. Проводить ежеквартальные киберучения с имитацией атак ransomware

3. Обеспечивать восстановление данных в течение 4 часов (требование CMS)

Статистика: Организации с отработанным IRP теряют на 85% меньше при атаках.

5. Роль ИТ-лидеров: от технологий к стратегии

Современные CISO в здравоохранении должны:

- Внедрять «гигиену кибербезопасности» (MFA, патчинг, сегментация сетей)

- Работать с regtech-решениями для соответствия NIST CSF 2.0 и EU AI Act

- Развивать партнерства с Threat Intelligence-провайдерами (например, CISA HC3)

Интерпретируя данные разработки США, Россия тоже начала внедрение современных IT-технологий в кибербезопасность системы здравоохранения РФ.

В 2023–2024 годах российские медучреждения столкнулись с ростом целевых атак на медицинские данные, включая:

-Атаки ransomware на системы диспетчеризации скорой помощи (кейс с шифрованием данных в больнице Подмосковья в 2023 году)

-Утечки персональных данных пациентов через уязвимости в ГИС Здравоохранения

-DDoS-атаки на инфраструктуру медицинских лабораторий

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Согласно данным ФСТЭК России, более 60% ЛПУ используют устаревшее ПО, что делает их уязвимыми к эксплуатации известных уязвимостей.

1. Отечественные решения на базе ИИ

Российские разработки («Ростех», «Киберпротект») предлагают:

- Предиктивную аналитику угроз с учетом локальных киберкампаний
- Автоматическое блокирование атак на уровне сетевого трафика (с поддержкой СОВ «Застава»)
- Интеграцию с ГОСТ-шифрованием для защиты данных пациентов

Пример: Платформа «Кибермед» (разработана при поддержке Минцифры) снижает время реагирования на инциденты до 15 минут.

2. Блокчейн для соответствия 152-ФЗ и 323-ФЗ

Технология помогает выполнять требования к:

-Неизменности медицинских записей в ЕГИСЗ

-Контролю доступа согласно законодательству о персональных данных

-Аудиту действий персонала (например, в рамках ФЗ «О биометрике»)

Пилотный проект в Сколково по хранению онкодиагнозов на блокчейне сократил случаи несанкционированного доступа на 40%.

3. Квантово-устойчивая криптография

В 2024 году ФСБ и ФСТЭК рекомендуют внедрять:

- Алгоритмы ГОСТ Р 34.10-2021 (аналоги PQC)
- Квантовые VPN для защиты телемедицинских консультаций

4. Требования к планам реагирования**

Согласно новым указаниям ФСТЭК (2024):

-Обязательное использование СОВ (систем обнаружения вторжений) класса Г2

-Ежемесячные проверки защищенности по методике ФСТЭК

-Резервное копирование данных в госсегменте (например, через «ГосОблако»)

Статистика: ЛПУ с сертифицированными СОВ теряют в 3 раза меньше данных при атаках.

5. Роль ИБ-служб в российских медучреждениях**

Ключевые задачи:

- Внедрение «Единого реестра российского ПО» для замены иностранных решений
- Обучение сотрудников по программам ФСТЭК и Центробанка

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

- Участие в киберучениях НКЦКИ (например, «Цифровая оборона-2024»)

6. Будущее: импортозамещение и суверенитет

До 2025 года ожидается:

- Переход на отечественные ОС (Astra Linux, «Роса») в 100% государственных ЛПУ

- Внедрение национальных Threat Intelligence-платформ (например, «Киберздрав» от Минздрава)

- Развитие SOC-центров для мониторинга угроз в реальном времени «Безопасность медицинских данных — часть стратегии технологического суверенитета»* (заявление Минцифры, апрель 2024).

7. Рекомендации для руководителей

-Аудит ИТ-инфраструктуры на соответствие приказу Минцифры №124

-Внедрение ГОСТ-совместимых решений (например, VipNet CSP для шифрования)

-Участие в госпрограммах (например, субсидии на киберзащиту в рамках нацпроекта «Цифровая экономика»)

Заключение: кибербезопасность в сфере здравоохранения РФ остается одной из наиболее актуальных и сложных задач в условиях роста числа и сложности кибератак. Анализ данных за 2020–2024 годы показывает, что медицинские учреждения сталкиваются с целым спектром угроз, включая ransomware, фишинг, утечки данных и атаки на устаревшую инфраструктуру. При этом уязвимости усугубляются такими факторами, как недостаток финансирования, дефицит квалифицированных кадров и низкая осведомленность персонала.

Ключевые выводы:

1. Рост угроз: Количество атак на медицинские организации увеличилось на 300% с 2020 года, причем 45% учреждений столкнулись с ransomware. Основными целями стали ЕГИСЗ, телемедицина и лабораторные системы, что подчеркивает критическую важность защиты цифровой инфраструктуры.

2. Слабости системы: Устаревшее ПО(Windows 7, непропатченные серверы) и незащищенные медицинские устройства (МРТ, кардиомониторы) остаются главными векторами атак. Человеческий фактор: Фишинг и социальная инженерия успешно эксплуатируют низкую киберграмотность сотрудников.

3. Технологические решения: ИИ и блокчейн демонстрируют высокую эффективность в предиктивной аналитике и защите данных (например,

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

проект «Кибермед» сократил время реагирования до 15 минут). Квантовая криптография и отечественные СОВ (например, «Застава») становятся обязательными для соответствия требованиям ФСТЭК и ФСБ.

4. Регуляторные меры: Новые требования ФСТЭК (2024) обязывают внедрять автоматизированные IRP-планы, проводить киберучения и использовать ГОСТ-шифрование. Импортозамещение (Astra Linux, «Роса») и участие в программах типа «Цифровая экономика» — ключевые направления.

5. Рекомендации:

Для руководства: Интегрировать кибербезопасность в стратегию организации, увеличить бюджет на ИБ и обучать персонал.

Для ИБ-специалистов: Внедрять XDR/SOAR, блокчейн для EHR и регулярно тестировать уязвимости.

Для государства: Развивать SOC-центры и Threat Intelligence-платформы (например, «Киберздрав»).

Итоги: Медицинские организации должны перейти от реактивного подхода к проактивной защите, сочетая современные технологии, регуляторное соответствие и обучение сотрудников. В противном случае риски для пациентов (вплоть до угрозы жизни) и финансовые потери будут только расти. Как отметил Минцифры РФ, безопасность данных — это не просто ИТ-задача, а элемент национального технологического суверенитета.

Перспективы: К 2025 году внедрение SASE-архитектур и цифровых двойников для тестирования уязвимостей может стать новым стандартом. Однако успех зависит от слаженных действий государства, бизнеса и медицинского сообщества.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Глава 2. Роль нейротрофических факторов в регуляции регенерационных процессов в соматических нервах

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (код научной темы FZRS-2024-0005) в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (создание новых молодежных лабораторий)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВКМ – внеклеточный матрикс
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
МКА – молекулы клеточной адгезии
ОБМ – основной белок миелина
ПНС – периферическая нервная система
ЦНС – центральная нервная система
ШК – шванновские клетки
BDNF – мозговой нейротрофический фактор
CNTF – цилиарный нейротрофический фактор
ERK – внеклеточная сигнал-регулируемая киназа
GAP-43 – связанный с ростом белок 43
GDNF – глиальный нейротрофический фактор
MAG – миелин-связанный гликопротеин
MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа
NGF – фактор роста нервов
NT-3 – нейротрофин-3
NT-4/5 – нейротрофин-4/5
OMGP – миелин-олигодендроцитарный гликопротеин
PI3K – фосфоинозитид-3-киназа
TrkA – тирозинкиназа А

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

1. Роль нейротрофических факторов в регуляции регенерационных процессов в соматических нервах

1.1 Современные представления о механизмах регенерации поврежденных соматических нервов

1.1.1 Основы регенерационных процессов нервной ткани

Регенерация представляет собой восстановление организмом утраченных или поврежденных органов и тканей. Тем не менее, это определение охватывает широкий спектр природных явлений, в основе которых лежат различные механизмы. В последние годы возрос интерес к использованию биоинженерных материалов и стволовых клеток для восстановления поврежденных органов и тканей человека. Эта область знаний носит название – регенеративная биомедицина. Большинство крупных медицинских научно-исследовательских центров открывают отделения регенеративной медицины, поскольку в настоящее время необходима разработка таких подходов и методов, которые бы позволяли осуществлять регенерационные процессы, максимально приближенные к процессам, протекающим в организме[1].

У млекопитающих наиболее ярким примером клеточной регенерации является аксональная регенерация. За перерезкой аксона или дендрита следует короткий период валлеровской дегенерации, который дает начало продолжительной фазе разрастания аксонов, в среднем со скоростью 1 мм/день. Аксональная регенерация – сложный процесс, в котором помимо образования цитоплазматического материала, происходят взаимодействия между конусами роста и окружающей их средой. Шванновские клетки (ШК), формирующиеся вдоль периферических нервных волокон, в ответ на пересечение волокна синтезируют различные факторы роста, стимулирующие разрастание аксона. Кроме взаимодействия с окружающими аксон клетками, большое значение для него имеет физический субстрат. При подходе регенерирующего аксона к поверхности мышечного волокна (в случае аксонов мотонейронов) восстановление нервно-мышечного окончания происходит за счет взаимодействий с внеклеточным матриксом и молекулярных сигналов, исходящих от органа-мишени[2].

---

[1] Carvalho C.R., Oliveira J.M., Reis R.L. Modern Trends for Peripheral Nerve Repair and Regeneration: Beyond the Hollow Nerve Guidance Conduit // Frontiers in Bioengeenering and Biotechnology. – 2019. – V. 7. – P. 1-30.

[2] Carvalho C.R., Wrobel S., Meyer C. [et al.]. Gellan Gum-based luminal fillers for peripheral nerve regeneration: an in vivo study in the rat sciatic nerve repair model // Biomaterials science. – 2018. – V. 6, №5. – P. 1059-1075.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

1.1.2 Шванновские клетки

ШК – высокоспециализированные клетки, которые формируются вдоль аксонов периферических нервных волокон. Помимо образования миелиновой оболочки, они секретируют большое количество факторов роста и других активных молекул, которые поддерживают сохранение целостности и функций аксонов. После перерезки или повреждения нерва часть аксонов, расположенных дистальнее места травмы лишается оболочки, состоящей в основном из Шванновских клеток и внеклеточного матрикса. Без трофической поддержки аксонов Шванновские клетки теряют миелин и подвергаются структурному и функциональному разрушению в течение 48 часов. Этот процесс сопровождается мощным митотическим ответом через 3 дня после травмы[3].

Активация Ras/Raf/ERK сигнального пути стимулирует процесс дедифференцировки, даже в присутствии аксонов. Утрата способности ШК к дифференцировке сопровождается снижением экспрессии миелин – ассоциированной мРНК и усилением экспрессии таких молекул, как рецептор к фактору роста нервов GAP-43, связанные с поддержанием аксонального роста. *In vivo*, нейрегулины (важные посредники взаимодействия аксонов и ШК) не являются необходимыми для индукции дедифференциации, тем не менее, они вовлечены в последующий пролиферативный ответ. После этого, регенерирующие аксоны врастают в область нервной культи, дистальнее места повреждения, а ШК подвергаются повторной дифференцировке. Под действием цАМФ, они усиленно экспрессируют Oct-6 и Krox-20, способствуя процессу ремиелинизации восстанавливающихся аксонов[4].

1.1.3 Роль субстрата в процессе регенерации

Регенеративные процессы зависят от взаимодействия между клетками, участвующими в репарации и субстратом, на котором они функционируют. Вызывает интерес различие в отношении к субстрату, существующее между тканевой и эпиморфной регенерацией. Для протекания тканевой регенерации требуются специфические условия, необходимые для функционирования субстрата. Это характерно как для естественной, так и для индуцированной регенерации. Причем, в последнем случае используется

[3] Uz M., Sharma A.D., Adhikari P. [et al.]. Development of multifunctional films for peripheral nerve regeneration // Acta Biomaterialia. – 2017. – V. 56. – P. 141-152.

[4] Yagami T., Koma H., Yamamoto Y. Pathophysiological Roles of Cyclooxygenases and Prostaglandins in the Central Nervous System // Molecular neurobiology. – 2016. – V. 53, №7. – P. 4754-4771.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

искусственный или прошедший обработку субстрат. Помимо этого, становится очевидным, что предпосылкой для успешной эпиморфной регенерации является устранение ограничивающих функционирование субстрата факторов в процессе дедифференцировки или формирования бластемы. Таким образом, мы можем сделать следующий общий вывод: взаимодействие между регенерирующими клетками и их субстратом в ходе любого регенеративного процесса имеет решающее значение. На этом взаимодействии основывается различие между истинной регенерацией и процессом образования рубца[5].

Взаимодействие между клеткой и ее субстратом является чрезвычайно важным как для поддержания нормального функционирования тканей, так и для процессов миграции и изменения состояния клеток, без которых невозможно заживление и восстановление. Понятие «субстрат» заслуживает отдельного обсуждения. Как правило, он обладает определенными биомеханическими свойствами. Субстрат включает в себя базальную мембрану, фибриновые волокна или фибриллярные компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ). В некоторых случаях он может быть представлен другими клетками или даже тканевой жидкостью. Все более очевидно, что основная функция естественного субстрата – связывание факторов роста или других биологически активных молекул. Клетки взаимодействуют со своим субстратом посредством молекул клеточной адгезии. Эти мембранно-связанные молекулы гликопротеина опосредуют взаимодействие клеток с компонентами ВКМ или с другими клетками. Выделяют 4 класса молекул клеточной адгезии (МКА). Например, интегрины состоят из гетеродимеров с различными комбинациями α- и β- субъединиц. По крайней мере, 15 форм α-субъединиц и 8 форм β- субъединиц дают огромное количество возможных димерных вариантов интегринов[6].

Некоторые классы МКА, например, кадгерины опосредуют межклеточные взаимодействия, в то время как интегрины, в основном, вовлечены во взаимодействия между клетками и компонентами ВКМ. Для регенерирующих аксонов характерен специфический субстрат, состав которого определяет успех репарации. Другие компоненты ВКМ, такие как гиалуроновая кислота и молекулы, связывающие воду, в еще большей степени оказывают влияние на поведение клеток в регенерирующих системах. Как в ходе

[5] Холиков К.Б. Вспомогательные клетки нервной ткани и действия периферических нервов в Шванновском клетке // Science and Education. – 2024. – Т.5, №12.

[6] Direder M., Weiss T., Copic D. [et al.]. Schwann cells contribute to keloid formation // Matrix Biology. – 2022. – V. 108. – P. 55-76.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

эмбрионального развития, так и в процессе регенерации, накопление гиалуроновой кислоты обычно предшествует миграции клеток. Клетки связываются со своим субстратом посредством взаимодействия рецептора (например, RGD (Arg-Gly-Asp) последовательность фибронектина) с компонентами субстрата по типу фокальной адгезии (клетка – внеклеточный матрикс). Сложнейшие механизмы обнаружения неподвижного субстрата через взаимодействия адгезионных центров с субстрат-связывающимися лигандами могут сильно влиять на дифференциацию. Даже механическая деформация субстрата способна открыть или скрыть субстрат–связывающиеся факторы роста и другие активные молекулы. Однако субстрат – не простой механический каркас. Различные факторы роста связываются с молекулами матрикса, до того, как они в результате деятельности ферментов высвобождаются в непосредственной близости от клеток. Другие молекулы остаются связанными с клетками. Из-за связывания с субстратом факторы роста оказываются доступными, когда это необходимо. Кроме этого, близко расположенные клетки остаются защищенными от их неизбирательной активности. Особенностью рецептора к фактору роста фибробластов является то, что он находится в зоне фокальной адгезии на клеточной поверхности. Субстрат выступает в качестве среды для переноса локальных химических сигналов (факторов роста или паракринных сигналов от близлежащих клеток). При удлинении аксонов сигнальные молекулы, связанные с субстратом, служат ориентирами для растущих аксонов[7].

Физическая природа субстрата играет значительную роль в процессе регенерации. Исследования, проведенные как *in vivo*, так и *in vitro*, демонстрируют значимость реакций субстрата на натяжение в процессе дифференциации и морфогенеза регенерирующих и развивающихся мышц. На молекулярном уровне изменения в расположении молекул субстрата приводят к изменениям количества и распределения клеточных микросенсоров, таких как филопидии и микровыступы на поверхности клеток. Различные типы клеток неодинаково реагируют на физическую природу своего субстрата, что отражается в разном расположении фибрилл в матриксе. Например, в коже фибриллы ориентированы таким образом, что формируют сеть, в отличие от параллельно расположенных фибрилл в связках и сухожилиях, в роговице глаза, в цилиндрических пластинчатых комплексах костной ткани[8].

[7] Bose S., Dasbiswas K., Gopinath A. Matrix Stiffness Modulates Mechanical Interactions and Promotes Contact between Motile Cells // Biomedicines. – 2021. – V.9, №4. – P. 4-28.

[8] Pfister L.A., Papaloïzos M., Merkle H.P. [et al.]. Nerve conduits and growth factor delivery in peripheral nerve repair // Journal of the Peripheral Nervous System. – 2020. – V.12, №2. – P.65-82.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Для млекопитающих характерной особенностью является непостоянный состав субстрата или микроокружения. Этот состав меняется в зависимости от возраста, гормонального статуса, состояния здоровья, характера питания, макросреды, а также от многих других факторов. Тканевая и клеточная регенерация особенно чувствительны к микросреде. Так, для протекания эпиморфной регенерации необходимо удаление исходного субстрата, расположенного рядом с ампутированной поверхностью. Тем не менее, мало что известно об условиях, выполнение которых требуется в дальнейшем, кроме условия обязательного наличия среды для осуществления эпидермально-мезодермальных взаимодействий и клеточной миграции[9].

Аксональная регенерация – уникальное явление, связанное с удлинением отростка одной единственной клетки вдоль субстрата. Сложность этого процесса заключается в том, что аксоны могут быть повреждены в двух отделах нервной системы – центральной и периферической, и реакция регенерирующих аксонов резко отличается в зависимости места повреждения. В нормальных условиях в периферической нервной системе (ПНС) аксоны восстанавливаются лучше, нежели в центральной (ЦНС). В середине 1980-х годов было накоплено достаточное количество информации, позволяющей дать частичное объяснение этих различий. Поскольку знания в этой области чрезвычайно важны с практической точки зрения, они преобразуются в методы, направленные на улучшение эффективности аксональной регенерации как в ПНС, так и в ЦНС. В связи с отличной реакцией на повреждение со стороны ПНС и ЦНС, возникает фундаментальный вопрос: связано ли это с внутренними свойствами нейронов ПНС и ЦНС или обусловлено средой, в которой происходит аксональная регенерация. Были проведены эксперименты, в которых после повреждения ЦНС, прерванные аксоны были обеспечены средой, в которой происходит регенерация периферических нервов. Новый субстрат, содержащий сегменты периферического нерва, в значительной степени поддерживал аксональную регенерацию ЦНС[10].

[9] Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. [и др.]. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т.9, №3. – С. 88-97.

[10] Богов А.А., Ахтямов И.Ф., Данилов В.И. [и др.]. Восстановление повреждённого плечевого сплетения при помощи клеток стромально-васкулярной фракции аутожировой ткани // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – Т.13, №1. – С. 56-63.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

1.1.4 Особенности процессов регенерации периферической и центральной нервной системы

В норме аксон периферического нервного волокна многократно оборачивается миелиновой оболочкой, которую образуют Шванновские клетки. Каждая Шванновская клетка миелинизирует небольшой сегмент аксона. Миелин прерывается через регулярные промежутки – перехваты Ранвье. Снаружи ШК покрыты базальной мембраной, которая расположена вдоль всего аксона и в области перехватов, и представляет собой основной неклеточный субстрат для аксона. Немиелинизированные аксоны находятся в цитоплазме Шванновской клетки. В процессе аксонального роста взаимодействие между аксоном и субстратом (Шванновские клетки или базальная мембрана) опосредуется рецепторами, расположенными на поверхности аксона. Ламинин связывается с рецептором в базальной мембране, а N-CAM, L1, или N- и E-кадгерин с рецептором на поверхности Шванновской клетки. Когда аксон миелинизированного нервного волокна окончательно сформируется, большинство субстратно-рецепторных взаимодействий исчезает, но при повреждении и в начале процесса регенерации соответствующие молекулы вновь экспрессируются на поверхности плазматической мембраны аксона[11].

В немиелинизированных волокнах подобные взаимодействия поддерживаются постоянно. Прерывание аксона приводит к активации событий в определенной последовательности. Довольно быстро тело ШК отделяется от миелиновой оболочки, однако вышележащая базальная мембрана остается интактной. Разрушение миелиновой оболочки описывается как форма дедифференциации Шванновской клетки, которая обусловлена активацией сигнального пути Ras/Raf/ERK (внеклеточный сигнал – киназы). Макрофаги перемещаются через сохранившуюся базальную мембрану и поглощают отделившиеся участки миелиновой оболочки, которые ингибируют рост аксонов. Макрофаги также секретирую митогены, которые стимулируют митотическое деление Шванновских клеток. Делящиеся леммоциты или Шванновские клетки образуют тонкие клеточные тяжи, называемые лентами Бюнгнера. Сначала ленты Бюнгнера выступают в качестве проводников для регенерирующих аксонов. Отростки аксонов начинают появляться в области перехватов Ранвье. Аксональный спраутинг регулируется интегринами и

[11] Гарелик Е.И., Агаханов М.Ш., Махачева М. А. [и др.]. Операции на периферических нервах с применением микрохирургической техники // Учебное пособие – М. : ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – 2020. – 90 с.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

молекулами клеточной адгезии, отростки аксона проникают в пространство между Шванновскими клетками и базальной мембраной, которая обычно окружает аксон и его оболочку. Решающее значение для успешной аксональной регенерации в этот период имеют взаимодействия между регенерирующим аксоном и окружающим его субстратом (базальная мембрана и Шванновские клетки). Присутствие ШК необязательно, несмотря на то, что они являются важными участниками регенерации. Аксональная регенерация может протекать без участия ШК, но при условии целостности базальной мембраны[12].

Другая, не менее важная роль субстрата, – продукция и высвобождение факторов роста и других трофических факторов. И базальная мембрана, и Шванновские клетки принимают в этом активное участие. Одной из функций базальной мембраны является захват основного фактора роста фибробластов (FGF) протеогликанами. FGF секретируются Шванновскими клетками и оказывают трофический эффект на разрастающиеся аксоны. Использование базальной мембраны в качестве физического субстрата обеспечивает свободный доступ аксонов к этим факторам роста. ШК продуцируют большое количество фактора роста нервов (NGF) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) помимо синтеза лент Бюнгнера. Подобная синтезирующая деятельность ШК проявляется под действием интерлейкина-1, выделяемого вторгающимися макрофагами. Уровень NGF возрастает в 10-15 раз по сравнению с нормой в течение 24 часов после аксотомии и остается повышенным на протяжении 2-х недель. Количество BDNF, благодаря которому поддерживается регенерация не только двигательных, но и чувствительных, а также симпатических нейронов, увеличивается в течение 3-4 дней и достигает максимума примерно через 4 недели. Выработка факторов роста возвращается к нормальному уровню после завершения стадии разрастания аксона[13].

С другой стороны, аксональная регенерация, даже в периферической нервной системе, тормозится определенными компонентами субстрата. Несмотря на то, что основная доля миелина в дистальном сегменте нервного волокна и удаляется макрофагами, оставшиеся остатки миелина могут выступать локальными ингибиторами регенерации. Боковые цепи некоторых протеогликанов, таких как хондроитин сульфат и кератин сульфат, также

[12] Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К. [и др.]. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии // Гены и клетки. – 2017. – Т.12, №1. – С. 6-14.

[13] Нечипуренко Н.И. Механизмы нейропатической боли // Медицинские новости – 2012. – №3. – С. 6-10.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

могут замедлять этот процесс. Аксональная регенерация с использованием трансплантатов периферических нервов облегчается при удалении этих цепей ферментативным способом. В исследованиях *in vivo* было показано, что регенерирующие аксоны обладают замечательной особенностью расти по направлению к концевой пластинке на мышечном волокне. В экспериментах на мышах исследователи использовали желтые и голубые флуоресцентные метки, связывающиеся с фрагментом гена thy1, отвечающего за экспрессию специфических нейрональных веществ. Была отмечена аксональная регенерация примерно на 95 % после травмы. В то время как отсутствие этого гена приводило к регенерации, менее чем на 5 %. Эти эксперименты говорят о значимости механической целостности базальной мембраны. Однако, они также указывают на высокую избирательность при определении точки ветвления аксона даже на некотором расстоянии от мышечного волокна[14].

При перерезке периферического нерва разорванные концы оказываются разрозненными. Часто сегменты нерва разрушаются после травмы. В клинической практике при восстановлении поврежденных нервов можно соединить концы, но такие попытки в основном оказываются безуспешными, что обусловлено очень сильным натяжением. Это привело к многочисленным попыткам разработать субстрат природного или искусственного происхождения, выступающего в качестве проводника и позволяющего регенерирующим аксонам преодолеть разрыв, возникающий при травме. Такой субстрат должен обладать подходящими механическими свойствами, а использование ростовых и трофических факторов обеспечит поддержание темпов аксональной регенерации. На протяжении десятилетий считалось, что аксональная регенерация в ЦНС сведена к минимуму, что обусловлено внутренними свойствами самих нейронов и формированием глиального рубца на месте травмы. Однако данное представление было разрушено, и продемонстрировано, что ЦНС может восстанавливаться, если обеспечить ее средой, содержащей трансплантат периферического нерва. Устойчивость ингибирующих продуктов распада миелина – один из факторов, которому в настоящее время уделяется особое внимание[15].

В 1988 году выяснилось, что нейтрализация антителами продуктов распада способствует аксональной регенерации. Несколько лет спустя

[14] Серикбаева Е.Н., Осипов В.Д., Галицкий Ф.А. Судебно-медицинские вопросы травматических повреждений периферических нервов и их диагностики // Клиническая медицина – 2022. – №1. – С. 229-238.

[15] Бонь Е.И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого – 2021. – №1. – С. 6-14.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

группа ученых идентифицировала антиген, получивший название Nogo. Впоследствии были открыты 2 других миелин – ассоциированных ингибитора: миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG) и миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (OMGP). Все три ингибитора связываются с одинаковыми рецепторами на конусе роста и являются причиной его распада. В спинном мозге рыб и саламандр, восстанавливающемся быстрыми темпами, Nogo-A отсутствует. Недавно было показано, что OMGP необходим для предотвращения роста нейритов (аксонов) в перехватах Ранвье в ЦНС, в то время как в периферической нервной системе аксональный спраутинг происходит, в основном, в этой области. Миелин из оболочки периферического нерва также является ингибитором регенерации, однако обширная инфильтрация макрофагов в область повреждения и фагоцитирующая активность ШК способствует быстрому удалению миелина. В ЦНС подобное перемещение макрофагов в область травмы происходит в меньшей степени. Кроме того, олигодендроциты продолжают продуцировать миелин после повреждения и не поглощают его остатки. Эти факторы способствуют сохранению миелина. К субстрат-связанным факторам, препятствующим регенерации можно отнести не только существование миелин-ассоциированных ингибиторов. Базальная мембрана в ЦНС содержит недостаточный уровень ламинина, что приводит к слабому взаимодействию с молекулами клеточной адгезии по сравнению с ПНС. Еще один фактор – сниженное количество нейротрофических молекул, а именно NGF и BDNF, поддерживающих разрастание сохранивших жизнеспособность аксонов, до их взаимодействия с органом или тканью-мишенью[16].

Почему в ходе эволюции в миелине центральной нервной системы сохранились молекулы, тормозящие регенерацию? Этому вопросу уделялось недостаточно внимания. Когда в ЦНС начинают формироваться разнообразные нервные пути в ходе онтогенеза, эти ингибирующие соединения поддерживают анатомическую и функциональную устойчивость нервных путей в спинном и головном мозге. Такое объяснение можно рассматривать как один из вариантов ответа на данный вопрос.

Сейчас стало очевидным, что торможение разрастания аксонов в ЦНС на раннем этапе происходит под действием вышеописанных миелин – ассоциированных ингибиторов. Следующий этап торможения происходит после формирования глиального рубца, который выступает в роли

[16] Масгутов Р.Ф. Современные тенденции лечения повреждений периферических нервов / Р.Ф. Масгутов, А.А. Ризванов, А.А. Богов (Мл.) [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – №1-2. – С. 99-102.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

физического барьера. Кроме того, молекулы хондроитинсульфатпротеогликанов и тенасцина, продуцируемые реактивными астроцитами и олигодендроцитами – плохой субстрат для разрастающихся аксонов. Результаты ряда научных исследований о физических факторах, мешающих процессу регенерации в ЦНС, послужили основой для создания методов улучшения аксонального роста и их использования в клинической практике. К таким методам относится применение трансплантатов периферических нервов в качестве проводника через область травмы, активация макрофагов, ферментативное расщепление ингибиторных молекул и использование против них антител, а также добавление разнообразных трофических факторов. Однако развивающаяся в данный период область регенерации ЦНС, которая включает манипуляции с субстратом и применение стволовых клеток, остается все еще в зачаточном состоянии.

При удалении позвоночного отростка перерезка приводит к нарушению субстрат-клеточных взаимодействий в области травмы. Сразу же после ампутации глубоко лежащие ткани конечности подвергаются непосредственному воздействию внешней среды. После эпителизации раны ни базальная мембрана, ни дерма не участвуют в отношениях между раневым эпидермисом и подлежащими тканями. Под кожей базальная мембрана покрывает каждое мышечное волокно, перерезанные нервы лишаются рассеченных аксонов и подвергаются воздействию жидкостей и сгустков крови, которые скапливаются на ампутационной поверхности. Кровь вытекает из поврежденных сосудов до тех пор, пока не происходит сужение сосудистых стенок и свертывания крови с образованием сгустков. Как только ампутационная поверхность покрывается раневым эпителием, следующий шаг в регенерации конечности характеризуется удалением многих элементов внеклеточного матрикса, поскольку процесс в дальнейшем идет в направлении дедифференцировки и формировании бластемы[17].

Затем в бластеме начинается тканевая дифференцировка и построение ВКМ, характерного для зрелой конечности. В процессе эпиморфной регенерации выделяют 2 основные фазы: фаза регрессии и фаза прогрессии. Фаза регрессии связана со снижением величины pH, окислительно-восстановительных потенциалов, увеличением активности литических ферментов и снижением активности окислительных ферментов. Поскольку эта фаза находится под контролем фазы прогрессии (сопутствующей росту

[17] Антропова Ю.Г., Еремичев Р.Ю., Макаревич П.И. [и др.] Эпиморфная регенерация дистальной фаланги пальца у млекопитающих // Регенерация органов и тканей. – 2024. – Том 2. – №1. – С. 46-53.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

бластемы), эти величины возвращаются к нормальному уровню, соответствующему здоровой конечности в состоянии покоя[18].

Для соматических нервов характерны различные качественные и количественные изменения их регенеративной способности на протяжении всей жизни. Возможно, что реакция, наименее ожидаемая при перерезке нерва, происходит у плода или новорожденного животного, когда рассечение аксона обычно приводит к гибели нейрона, а не к репарации. У мышей период наибольшей чувствительности перерезанных нейронов наблюдается в течение первой недели после рождения. Эта, казалось бы, парадоксальная реакция связана с удалением избыточных нервных клеток, сформировавшихся в процессе эмбриогенеза. В случае, если количество аксонов превышает число мышечных волокон, проявляется нормальная реакция удаления избытка нейрональных клеток и выживают лишь те клетки, которые оказываются связанными с органом – мишенью. При перерезке нерва в этот период, вероятнее всего, трофическая поддержка травмированных нервных волокон опускается ниже порогового уровня, и он уже не может самостоятельно сохранить жизнеспособность. Вскоре ситуация меняется таким образом, что незадолго после периода удаления избытка нервных клеток, перерезанные нервы начинают активно восстанавливаться. Регенерация периферических нервов становится менее интенсивной в зрелом возрасте и с его увеличением. В частности, отмечается выраженная задержка роста аксонов из проксимальной культи перерезанного нерва, но как только регенерирующие аксоны входят в дистальный участок, скорость репарации оказывается одинаковой как у молодых, так и у старых особей. Клинические исследования показали, что с увеличением возраста скорость и степень регенерации меняется[19].

Была обнаружена почти одинаковая скорость восстановления функций (скорость роста ~ 2,6 мм/день) спинномозговых нервов у котят в возрасте до 1 недели и кошек старше 10 лет. Последующие исследования подтвердили тот факт, что у животных старшего возраста существует длительный латентный период в начале регенеративного процесса. В период после того, как нерв был раздавлен, наблюдается заметное снижение числа аксонов дистальнее места травмы у старых животных. Был выявлен ряд отличий между аксональной регенерацией у старых и молодых особей, несмотря на

[18] Дюсембеков Е.К. Халимов А.Р., Курмаев И.Т. [и др.]. Ятрогенные повреждения периферических нервов в нейрохирургической клинике // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – №3. – С. 131-135.

[19] Тутуров А.О., Сергеев С.М. Перспективы развития технологий восстановления протяженных дефектов нервов с помощью кондуитов // Политравма. – 2019. – №2. – С. 95-101.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

продолжающийся поиск причин, обуславливающих столь слабые репаративные способности старых аксонов. Хроматолитический ответ в теле нервных клеток во время латентного периода задерживается и приводит к замедлению процесса удаления миелина в дистальном сегменте периферического нервного волокна. В восстанавливающемся нерве в начале регенеративного процесса перерезанные аксоны продуцируют множество отростков. Причем, чем больше диаметр аксона, тем большему количеству отростков он дает начало. У старых особей было обнаружено меньшее число отростков, что можно объяснить сниженной трофической поддержкой аксонального спраутинга. Другое объяснение сводится к тому, что аксоны большего диаметра разрушаются первыми у старых животных, и спраутинг осуществляется за счет сохранившихся аксонов[20].

В соответствии с раннее проведенными исследованиями, аксональная регенерация в дистальном нервном сегменте старых особей не задерживается, поскольку чувствительные нейроны появляются под действием молекул α1-тубулина, GAP-43 и легкой субъединицы нейрофиламентов, что характерно и для молодых особей. Тем не менее, плотность микротрубочек в старых регенерирующих аксонах значительно увеличивается, а плотность нейрофиламентов снижается на 50 %[21].

Все клетки взаимодействуют с определенным субстратом, который включает в себя не только внеклеточный матрикс, но и другие клетки. Субстрат, необходимый для регенерации некоторых типов тканей, например, нервной и мышечной, относится к субстрату исходной поврежденной ткани. Для скелетных тканей важным моментом в процессе регенерации является синтез новой костной или хрящевой тканей. Внеклеточный матрикс, находясь в составе косного мозга играет важнейшую роль в сохранении «стволовости» (феномен возникновения стволовых клеток из зародышевой ткани) клеток-предшественников, участвующих в гемопоэзе. В клинической практике после имплантации неклеточного тканевого матрикса биологического происхождения создается основа для тканевой регенерации за счет клеточной инфильтрации. Базальная мембрана, окружающая мышечные и периферические нервные волокна, выполняет функцию остаточного субстрата. В каждом случае регенерация происходит в сохранившейся базальной мембране, которая обеспечивает создание микросреды для пролиферации и

[20] Andreone B.J., Lacoste B., Gu C. Neuronal and vascular interactions // Annual review of neuroscience. – 2015. – V. 38, №1. – P. 25-46.

[21] Rodemer W., Gallo G., Selzer M.E. Mechanisms of axon elongation following CNS injury: what is happening at the axon tip? // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2020. – V. 14. – P. 177.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

слияния миобластов (скелетные мышцы) и аксонального роста (периферические нервы). Связывание и высвобождение факторов роста, например, фактора роста фибробластов, осуществляется за счет базальной мембраны, которая выступает в качестве полупроницаемого клеточного барьера. Таким образом, нежелательные клетки и их продукты задерживаются и не поступают в область регенерации. Кроме того, базальная мембрана выступает в роли адгезивного участка, посредством которого осуществляются следующие типы клеточной активности: пролиферация и миграция. При этом, наилучшим примером важность субстрата является процесс аксональной регенерации. Было предпринято множество попыток объяснить значимость микроокружения для разрастания нейритов на примере использования искусственного субстрата, заполняющего разрывы в пересеченном или подвергнутом сжатию периферическом нерве. В настоящее время показано, что субстрат, не способствующий росту аксонов, является одной из основных причин слабо выраженной регенерации в спинном и головном мозге[22].

Была выявлена потрясающая регенерационная способность нейронов ЦНС при использовании сегментов периферических нервов, в которые они должны врастать. С другой стороны, наличие почти непроницаемого глиального рубца в поврежденной ЦНС говорит о том, что неподходящий субстрат может препятствовать регенерации, точно также, как и соответствующий субстрат способствует положительному протеканию этого процесса. Использование методов тканевой инженерии показало, что субстраты, выделенные из других органов или других видов, может быть эффективным ориентиром в процессе регенерации. Отмечается большая эффективность природного субстрата, нежели химически модифицированного. Такие каркасы природного происхождения стимулируют клеточную инфильтрацию, отложение нового матриксного материала, разрушение встроенного матрикса и восстановление ткани без образования рубца. Различные компоненты тканевого матрикса стимулируют проявление тканеспецифических свойств во всем многообразии регенерирующих структур. Например, коллаген I типа придает прочность, а коллаген III типа – эластичность и растяжимость при регенерации таких органов, как мочевой пузырь. Коллаген IV типа играет важную роль в связывании со специфическими типами клеток, например, эндотелиальными клетками. Другие компоненты

[22] Huang Y. Dual-layer conduit containing VEGF-A–Transfected Schwann cells promotes peripheral nerve regeneration via angiogenesis // Acta Biomaterialia. – 2024. – V. 180. – P. 323-336.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

субстрата, такие как фибронектин, ламинин, различные факторы роста стимулируют прикрепление и/или дифференциацию клеток, в то время как гиалуроновая кислота значительно облегчает процесс клеточной миграции[23].

При травматическим поражении периферических нервов в первые часы развивается процесс, названный валлеровской дегенерацией – разрушение аксона, лишённого связи с телом нейрона. Этот процесс начинается с распада цитоскелета аксона на гранулярном уровне[24]. В первые двое суток после травмы ШК, выполняющие трофическую и защитную функции в периферической нервной системе, осуществляют деградацию миелиновой оболочки и утилизируют фрагменты повреждённого аксона (рисунок 1).

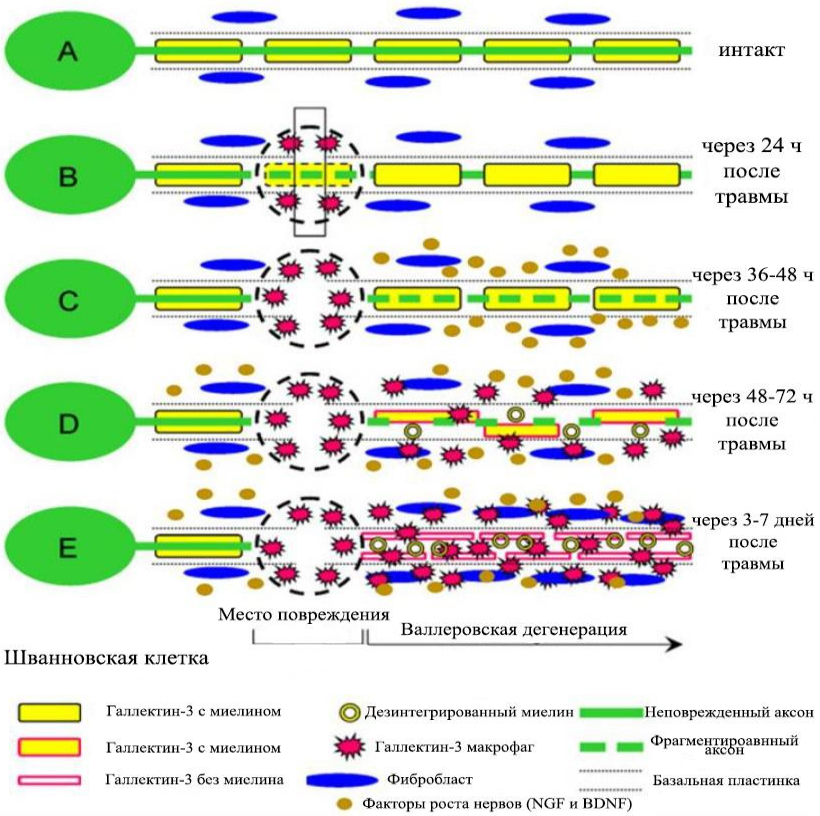

Рисунок 1 – Схематическое изображение повреждения и процесса регенерации периферических нервов[25]

[23] Hausott B. Membrane turnover and receptor trafficking in regenerating axons // European Journal of Neuroscience. – 2016. – №3. – P. 309-317.

[24] Петрова Е. С. Морфологическое исследование процессов валлеровской дегенерации в седалищном нерве крысы после механического повреждения // Клиническая экспериментальная морфология. – 2023. – № 4. – С. 62-70.

[25] Rasulić L. Peripheral nerve surgery: the road less traveled // Acta Neurochir (Wien). – 2018. – № 8. – P. 1587-1589.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

На последующем этапе в область повреждения привлекаются макрофаги – клетки иммунной системы, осуществляющие фагоцитарную функцию и регулирующие процесс воспаления. Сигнальные молекулы, которые эти клетки продуцируют, называются цитокинами. Их роль заключается в стимуляции пролиферации Шванновских клеток и фибробластов.

В процессе роста аксона выделяются протеолитические ферменты (протеиназы), разрушающие компоненты внеклеточного матрикса, что облегчает продвижение нервного отростка к органу-мишени. Параллельно с этим, ШК в их активном (регенеративном) состоянии продуцируют нейротрофические факторы, обеспечивающие питание и стимуляцию регенерации нервных волокон. Важным механизмом взаимодействия ШК с регенерирующими аксономи является секреция внеклеточных везикул, в первую очередь, экзосом. Установлено, что экзосомы, секретируемые ШК, способны ускорять процесс аксональной регенерации на 50%, причём аксоны демонстрируют избирательное поглощение везикул именно этого типа. Дополнительно ШК поставляют в восстанавливающиеся аксоны рибосомальные комплексы и молекулы матричной РНК, что позволяет организовать локальный синтез белков, необходимых для процесса регенерации[25].

1.2 Белковый состав соматических нервов

Аксон – это удлинённая часть нейрона, расположенная в центральной оси клетки между сомой и терминалями аксона. В некоторых типах нервных клеток аксон может занимать почти весь клеточный объём (около 95 %). Основная физиологическая роль аксона заключается в проведении нервных импульсов и образовании синаптических контактов с другими нейронами (их дендритами и сомами), а также с эффекторными клетками, такими как мышечные волокна. Длина аксональных отростков находится в прямой зависимости от функциональных особенностей разных типов нейронов[26].

В цитоскелете аксона выделяют три типа филаментов: микротрубочки, микрофиламенты и промежуточные филаменты. При повреждении аксона происходит высвобождение всех этих компонентов.

Промежуточные филаменты подразделяются на пять подтипов (I-V), при этом периферин относится к промежуточным филаментам типа III. Этот белок обнаруживается преимущественно в нейронах спинномозговых

[25] Rasulić L. Peripheral nerve surgery: the road less traveled // Acta Neurochir (Wien). – 2018. – № 8. – P. 1587-1589.

[26] Liu B. Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – № 44. – P. 22347-22352.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

ганглиев, мотонейронах передних рогов спинного мозга и черепных нервах. В седалищных нервах локализация и концентрация периферина аналогичны показателям трёх основных нейрофиламентных белков (NF-L, NF-M и NF-H)[27]. Нейрофиламенты образованы тремя типами субъединиц, каждая из которых представляет собой полипептидную цепь, содержащую N-концевой головной домен, центральный стрежневой домен и C-концевой хвостовой домен. По молекулярной массе выделяют лёгкие (NF-L, 68-73 кДа), средние (NF-M, 140-160 кДа) и тяжёлые (NF-H, 190-250 кДа) формы нейрофиламентных белков[28].

Многочисленные исследования подтверждают роль периферина в процессах роста и поддержании стабильности нейритов. Уровень его экспрессии повышается как в ходе нормального развития при начале аксонального роста, так и в повреждённых нейронах. Кроме того, периферин также принимает участие в механизмах быстрого аксонального транспорта. Эксперименты показывают, что нарушение баланса между периферином и NF-L влияет на движение эндоцитарных органелл, особенно лизосом. При дефиците NF-L наблюдается ускорение лизосомального транспорта в обоих направлениях, тогда как избыток периферина ускоряет транспорт только в направлении от тела нейрона к окончанию аксона[29].

Бета-тубулин III представляет собой одну из ключевых изоформ тубулина, который входит в состав микротрубочек. Этот белок играет существенную роль в процессах нейронального развития и дифференцировки. Концентрация бета-тубулина III в аксонах периферических нервов значительно выше по сравнению с другими структурными белками. Исследования показывают, что бета-тубулин III широко используется в качестве маркера аксональной регенерации, так как его имммуногистохимическое выявление позволяет точно оценить степень восстановления нервной ткани.

В норме бета-тубулин III-позитивные структуры занимают около 10,5% площади среза, но уже через неделю после повреждения этот показатель снижается почти в 12 раз (до 0,9 %). В последующем отмечается постепенное увеличение как количества, так и размеров регенерирующих волокон: к

[27] Keddie S. Peripherin is a biomarker of axonal damage in peripheral nervous system disease // Brain. – 2023. – № 11. – P. 4562-4573.

[28] Морозова А. А. Особенности белкового состава миелиновой оболочки и осевых цилиндров аксонов периферического нерва в норме и при повреждении // XLIV Огарёвские чтения : материалы научной конференции : в 3 ч. – Саранск, 2016. – Ч. 2. – С. 206-211.

[29] Romano R. Role of the Intermediate Filament Protein Peripherin in Health and Disease // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – № 23. – P. 15416.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

3-й неделе площадь возрастает до 3,7 %, а к 8-й – до 6,9 %, что всё же не достигает контрольных значений[30].

Белок GAP-43 в его нативной конформации считается специфическим маркером нейрональной ткани. У позвоночных, в том числе и у человека, он служит индикатором аксонального роста и синаптической пластичности. Локализация GAP-43 преимущественно ограничена цитоплазматической поверхностью мембран аксональных окончаний, где он взаимодействует с липидными рафтами[31]. На молекулярном уровне GAP-43 обладает способностью формировать кластеры кислых фосфоинозитидов в мембранных структурах посредством своего поликатионного эффекторного домена, активность которого контролируется кальмодулином и протеинкиназой С. Данный механизм объясняет участие GAP-43 в регуляции динамических изменений актинового цитоскелета[32].

В периферической нервной системе Шванновские клетки отвечают за образование миелиновой оболочки вокруг аксонов. Их дифференцировка может идти по двум направлениям: в миелинизирующие и немиелинизирующие клетки. При контакте незрелых Шванновских клеток (нейролеммоцитов) с аксоном большого диаметра и наличии в микроокружении ламинина и высокой концентрации нейрегулина-1, клетки обретают способность к миелинизации[33].

Миелиновая оболочка, помимо обеспечения механической поддержки и питания аксона, обладает выраженными изолирующими свойствами. Это достигается за счёт особой организации мембранных слоёв: плазматическая мембрана, теряя связь с актиновыми филаментами, образует многочисленные витки вокруг нервного отростка. Специфические белки миелина обеспечивают плотную упаковку этих слоёв – формируется плотная гидрофобная структура с содержанием воды не более 40%[34]. На рисунке 2 представлена структурная единица миелиновой оболочки и схематический процесс её образования.

---

[30] Петрова Е. С. Изучение регенерирующих нервных волокон седалищного нерва крысы с помощью иммуно-гистохимического выявления бета-тубулина III // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 4. – С. 16-18.

[31] Постникова Л. А. Исследование особенностей структуры, локализации и экспрессии нативно-развернутого белка GAP-43 в ооцитах и ранних эмбрионах мыши // Openscience 2018 : Сборник научных трудов V ежегодного Всероссийского молодежного научного форума. – Гатчина, 2018. – С. 26.

[32] Захарова Ф. М. Нейрональный белок GAP-43 в ранних эмбрионах мыши // Медицинский академический журнал. – 2024. – № 3. – С. 78-86.

[33] Ковальчук Д. В. Реактивные изменения периферических нервов при механическом повреждении // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – № S1-3. – С. 145-147.

[34] Raasakka A. How Does Protein Zero Assemble Compact Myelin? //Cells. – 2020. – № 8. – P. 1832.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

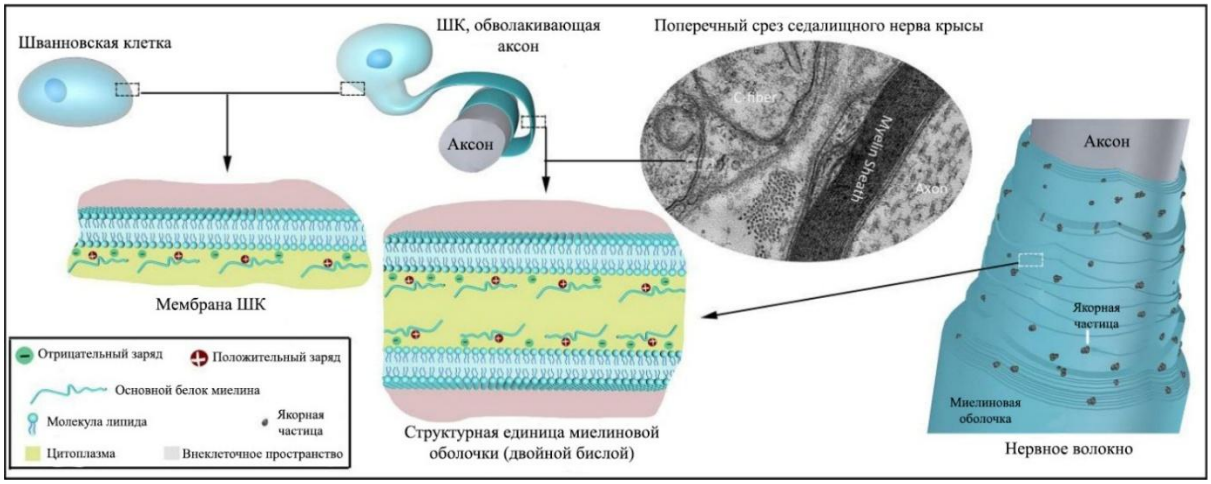

Рисунок 2 – Структурная единица миелиновой оболочки[26]

Основной белок миелина (ОБМ) представляет собой важнейший структурный компонент, необходимый для формирования миелиновой оболочки вокруг аксона. Благодаря своим свойствам, ОБМ обеспечивает электрическую изоляцию нервных волокон и ускоряет передачу нервных импульсов. Действие ОБМ основано на его способности связываться с внутренней поверхностью плазматической мембраны олигодендроцитов, что приводит к компактизации миелиновых слоёв. Особенностью этого белка является зависимость его функциональной активности от заряда: нативная форма ОБМ эффективно поддерживает стабильность миелина, тогда как деиминированная форма характеризуется сниженной устойчивостью к действию протеаз и пониженной способностью к связыванию липидов[35].

Миелин-ассоциированный гликопротеин – характерный представитель трансмембранных гликопротеинов, обнаруживаемый в периаксональной области ШК и мембранах олигодендроцитов. Его основная функция заключается в обеспечении коммуникации между аксонами и глиальными клетками. MAG участвует как в формировании контактов между отростками олигодендроцитов и аксонами, так и в молекулярных механизмах, обеспечивающих многократное закручивание глиальных мембран вокруг аксонов с образованием компактной миелиновой оболочки[36].

[26] Liu B. Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – № 44. – P. 22347-22352.

[35] Widder K. Myelin basic protein (MBP) charge variants show different sphingomyelin-mediated interactions with myelin-like lipid monolayers // Biochimica et Biophysica Acta Biomembranes. – 2020. – № 2. – P. 183077.

[36] Морозова А. А. Особенности белкового состава миелиновой оболочки и осевых цилиндров аксонов периферического нерва в норме и при повреждении // XLIV Огарёвские чтения : материалы научной конференции : в 3 ч. – Саранск, 2016. – Ч. 2. – С. 206-211.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Периаксин представляет собой специфический белковый маркер Шванновских клеток, играющий важную роль в аксоглиальных взаимодействиях. В его структуре выделяют два домена (S и L), участвующих в образовании белковых комплексов. L-изоформа периаксина локализуется на наружной поверхности мембран миелинизирующих ШК[37]. Посредством связывания с дистрофин-гликопротеиновым комплексом периаксин укрепляет соединение между базальной мембраной и внутриклеточным цитоскелетом, что необходимо для правильного формирования и роста миелиновых оболочек[38].

1.3 Классификация и биологическая роль нейротрофических факторов

Нейротрофические факторы представляют собой важнейшие регуляторные молекулы, участвующие в процессах развития, функционирования и восстановления нервной ткани. Среди них выделяют несколько основных классов: нейротрофины, глиальные, цилиарные и другие нейротрофические факторы.

Нейротрофины включают четыре основных представителя: NGF – первый идентифицированный нейротрофический фактор, критически важный для симпатических и сенсорных нейронов; BDNF, участвующий в процессах синаптической пластичности и формировании памяти; нейротрофин-3 (NT-3), обеспечивающий выживание различных типов нейронов; и нейротрофин-4/5 (NT-4/5), играющий особую роль в развитии и поддержании периферических нейронов[39].

К семейству глиальных нейротрофических факторов относится глиальный нейротрофический фактор (GDNF), обеспечивающий выживание дофаминергических нейронов и способствующий восстановлению нервной ткани. В эту группу также входят структурно родственные молекулы – нейртурин, артенин и персефин.

Цилиарные нейротрофические факторы представлены несколькими биологически активными соединениями, среди которых наиболее изучены: цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), обладающий выраженными

[37] Муртазина А. Ф. Современные клиникогенетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – № 1. – С. 55-69.

[38] Chen Y. H. Novel mutation in the periaxin gene causal to Charcot-Marie-Tooth disease type 4F // Journal of International Medical Research. – 2020. – № 2. – P. 1-7.

[39] Фоминова У. Н. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 4. – С. 64-72.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

регенеративными свойствами, ингибирующий фактор лейкемии (LIF) и интерлейкин (IL-6)[40].

Среди прочих нейротрофических факторов следует выделить инсулинподобный фактор роста-1 (ИФР-1), которые проявляют трофическое действие на нервные клетки и регулируют процессы нейронального развития.

1.3.1 Общая характеристика нейротрофических факторов и их рецепторов

Фактор роста нервов представляет собой белок, опосредующий свои эффекты через два типа мембранных рецепторов: тирозинкиназу А (TrkA) и гликопротеин p75NTR[41]. Рецептор p75NTR, обладающий как высоким, так и низким сродством, способен связывать все нейротрофины, в то время как взаимодействие с Trk-рецепторами строго избирательно: TrkA для NGF, TrkB для BDNF, TrkC для NT-3[42].

На рисунке 3 показано схематическое изображение структурной организации Trk-рецепторов нейротрофинов.

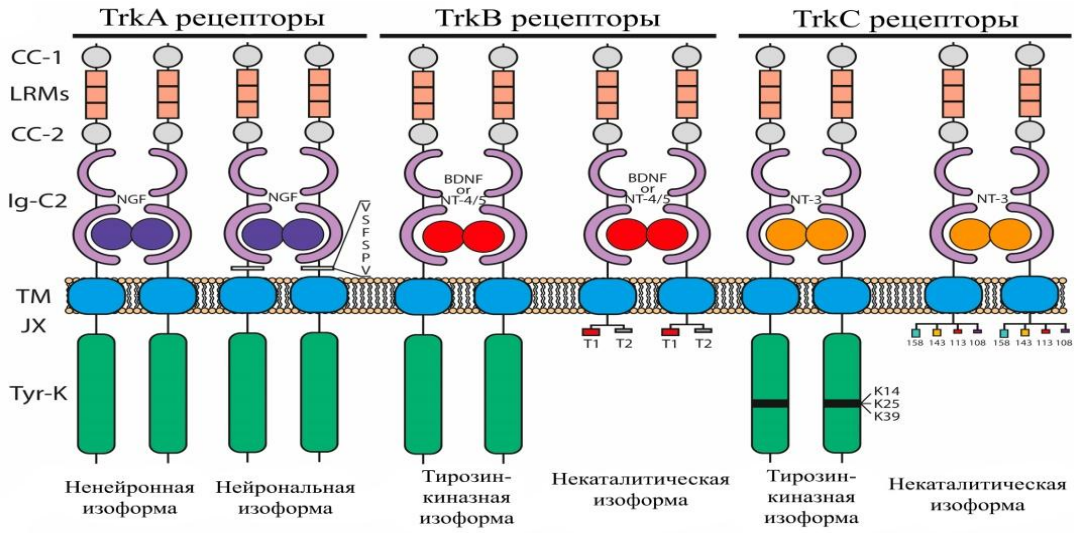

Рисунок 3 – Trk-рецепторы нейротрофинов[42]

[40] Кытикова О. Ю. Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – № 1. – С. 158-167.

[41] Gavioli E. The History of Nerve Growth Factor: From Molecule to Drug // Biomolecules. – 2024. – № 6. – P. 635.

[42] Hernández-Del Caño C. Neurotrophins and Their Receptors: BDNF's Role in GABAergic Neurodevelopment and Disease // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – №15. – P. 1-21.

[42] Hernández-Del Caño C. Neurotrophins and Their Receptors: BDNF's Role in GABAergic Neurodevelopment and Disease // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – №15. – P. 1-21.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Рецептор p75NTR выступает в качестве общего рецептора для нейротрофинов NGF, BDNF, NT-4 и NT-4/5. Его молекулярная организация характеризуется наличием участка с четырьмя цистеин-содержащими доменами, обеспечивающими связывание нейротрофинов с одинаковой силой. Цитоплазматическая часть рецептора включает два функциональных элемента: домен-прерыватель и домен смерти, ответственные за внутриклеточную передачу сигнала[43].

Активация рецепторов приводит к фосфорилированию тирозинкиназных остатков, что опосредует ряд биологических эффектов – от поддержания пластичности нейронов до регуляции иммунных процессов. Интенсивность и направленность этих эффектов напрямую зависит от клеточной экспрессии и распределения рецепторов на поверхности клетки.

На рисунке 4 представлено схематическое изображение структурной организации рецептора нейротрофинов p75NTR.

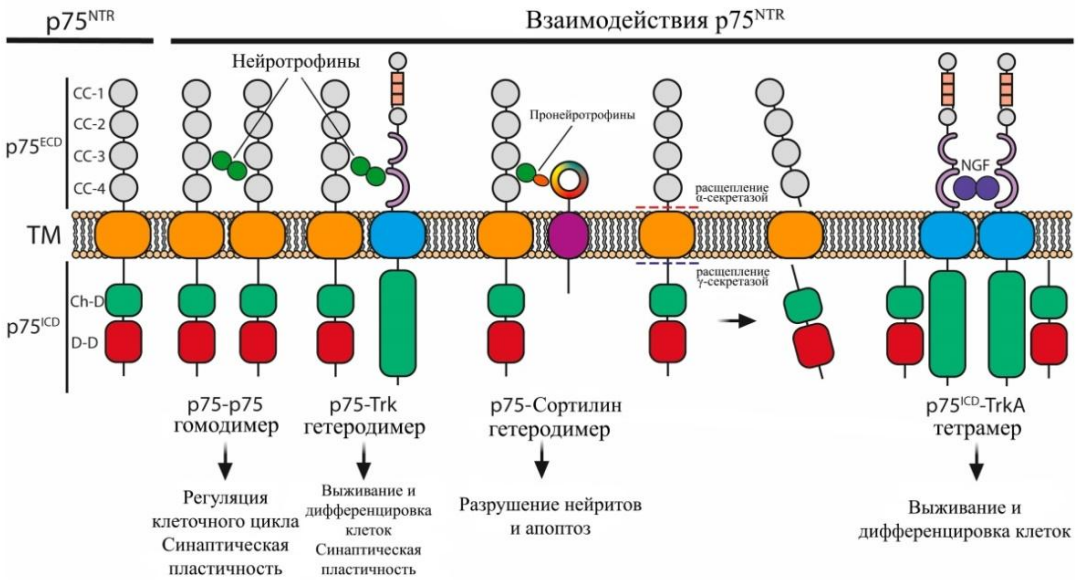

Рисунок 4 – Структура p75NTR и его взаимодействие с нейротрофическими факторами[42]

Нейротрофический фактор головного мозга относится к классу нейропептидов, играющих ключевую роль в синаптической пластичности.

[43] Ништ А. Ю. Морфологические основы восстановления двигательной иннервации при травмах периферических нервов // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – № 4. – С. 66-73.

[42] Hernández-Del Caño C. Neurotrophins and Their Receptors: BDNF's Role in GABAergic Neurodevelopment and Disease // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – №15. – P. 1-21.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Этот белок продуцируется как нейронами, так и глиальными клетками, демонстрируя повсеместное, но неравномерное распределение в головном мозге с максимальной концентрацией в гиппокампе и коре больших полушарий. В человеческих нейронах синтез BDNF начинается с образования препро-BDNF, который затем подвергается процессингу до про-BDNF. Но научные взгляды на дальнейшую судьбу про-BDNF расходятся: часть исследователей утверждает, что секретируется только зрелая форма BDNF, тогда как другие приводят доказательства высвобождения про-BDNF и его взаимодействия с p75-рецептором, что может способствовать долговременной депрессии сигналов и активации механизмов апоптоза[44].

Нейротрофин-3 также является белком, относящимся к классу нейротрофинов. Как специфический фактор роста, он избирательно воздействует на определённые группы нейронов центральной и периферической нервной системы. NT-3 выполняет несколько функций, которые включают поддержание жизнеспособности зрелых нейронов, стимуляцию их дифференцировки, а также регуляцию роста и специализации новых нейронов и синаптических соединений.

GDNF представляет собой белок, содержащий характерный цистеиновый мотив и две длинные сигнальные последовательности, образованные β-цепями. Мономеры GDNF объединяются в димер по принципу «головка-хвост», создавая структуру с лево-правой симметрией, что важно для связывания с рецептором. Биологическая активность GDNF не зависит от N-концевого фрагмента, но критически определяется C-концевой областью, которая содержит элементы, необходимые для стабилизации белка и его взаимодействия с рецептором GFRα1[45].

В механизме действия GDNF и схожих нейротрофических факторов ключевую роль играет рецептор RET[46], однако для его активации необходимо взаимодействие с корецептором GFRα, связанным с мембраной посредством гликозилфосфатидилинозитольного якоря[47].

К нейропоэтическим цитокинам относят группу полипептидов со

[44] Wang C. S. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders // Cell. – 2022. – № 1. – P. 62-76.

[45] Palasz E. Glia-Neurotrophic Factor Relationships: Possible Role in Pathobiology of Neuroinflammation-Related Brain Disorders // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 7. – P. 6321.

[46] Ibáñez C. F. RET-independent signaling by GDNF ligands and GFRα receptors // Cell and Tissue Research. – 2020. – № 1. – P. 71-82.

[47] Takahashi M. RET receptor signaling: Function in development, metabolic disease, and cancer // Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences. – 2022. – № 3. – P. 112-125.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

сходной структурной организацией и многофункциональным действием. Эти соединения принимают участие в регуляции клеточных процессов, включая дифференцировку, выживание и восстановление различных типов клеток. Характерной особенностью нейропоэтических цитокинов является способность воздействовать на различные клеточные мишени (плейтропизм). Из восьми представителей семейства нейропоэтических цитокинов наиболее выделяют CNTF, отличающийся максимальной экспрессией в нервной ткани.

В ходе развития организма нейротрофины синтезируются клетками-мишенями и секретируются в окружающую среду. Посредством диффузии они достигают поверхности нейронов, где связываются со специфическими рецепторами. Данное взаимодействие запускает механизмы направленного роста аксона, позволяя ему достичь клетки-мишени и сформировать с ней стабильный синаптический контакт.

Биологическая активность нейротрофических факторов характеризуется выраженной избирательностью, обусловленной особенностями распределения соответствующих рецепторов на поверхности различных типов нейронов. Например, NGF преимущественно поддерживает жизнеспособность и стимулирует рост аксонов в чувствительных, симпатических и холинергических нейронах. В то же время, BDNF проявляет активность в отношении мотонейронов, симпатических, дофаминергических и ганглиозных клеток. GDNF, в свою очередь, проявляет выраженные нейропротекторные свойства по отношению к моторным и симпатическим нейронам, а также способствует удлинению чувствительных и симпатических нервных отростков[12].

1.3.2 Функции и механизм действия нейротрофических факторов

В нейрональных клетках TrkA-рецепторы, локализованные на плазматической мембране, специфически связывают молекулы NGF, что инициирует сложный каскад внутриклеточной сигнализации. Основными путями передачи сигнала являются PI3K-зависимая активация протеинкиназы B (Akt), Ras-опосредованная стимуляция митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и фосфолипаза C-зависимый путь активации протеинкиназы C (PLC_{γ}/PKC). В результате скоординированной активации различных

[12] Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К. [и др.]. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии // Гены и клетки. – 2017. – Т.12, №1. – С. 6-14.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

сигнальных систем происходит значительное повышение выживаемости нейронов и ускорение их дифференцировки[48].

На рисунке 5 представлена схема внутриклеточной передачи сигнала при взаимодействии NGF с рецептором TrkA в нейронах.

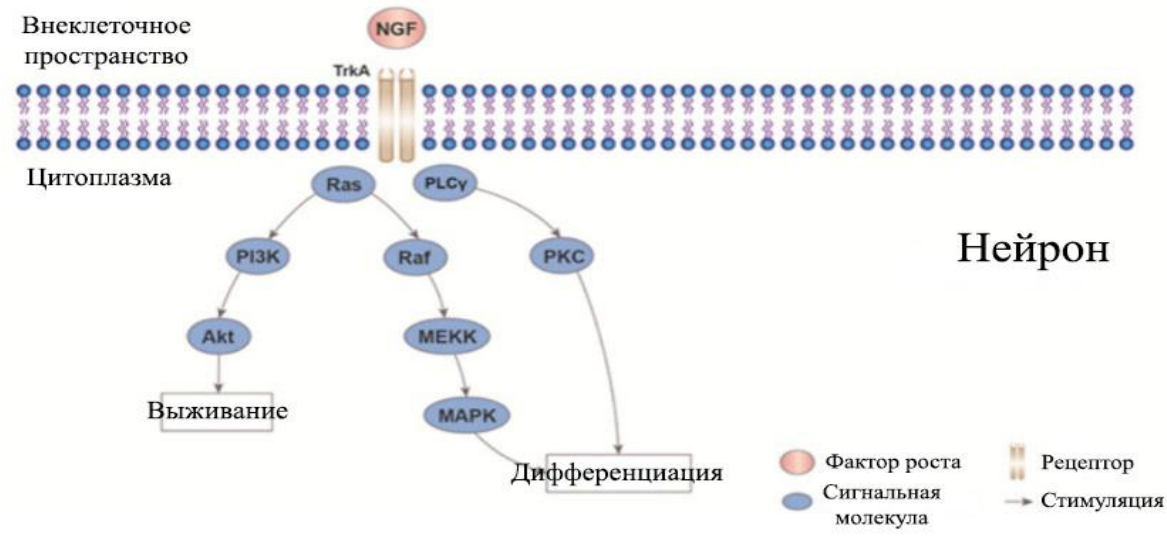

Рисунок 5 – Сигнальные пути NGF/TrkA в нейронах[48]

Связывание нейротрофических факторов с их рецепторами приводит к активации множества сигнальных путей (RAS/ERK, PI3K, PLC-γ, SNT и JAK-STAT). Активация данных молекулярных каскадов стимулирует рост нейритов, поддерживает выживание повреждённых нейронов через регуляцию экспрессии апоптотических факторов – усиление антиапоптогенных (Bcl-2) и подавление проапоптогенных (Forkhead1 и Bax) транскрипционных факторов[12].

В условиях повреждения нервной ткани факторы роста активируют рецепторные тирозинкиназы (RTK), что инициирует каскад внутриклеточных сигналов, опосредующих регенеративные процессы. Центральную роль в этих процессах играют протеинкиназа B и внеклеточные сигнал-регулируемые киназы (ERK). Активация PI3K/Akt пути представляет собой обязательное условие для регенерации аксонов в периферической нервной системе,

[48] Zha K. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: Impact on potential therapies // STEM CELLS Translational Medicine. – 2021. – № 7. – P. 1008-1020.

[12] Карагяур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К. [и др.]. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии // Гены и клетки. – 2017. – Т.12, №1. – С. 6-14.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

о чём свидетельствует значительное угнетение аксонального роста (как спонтанного, так и индуцируемого факторами роста) при ингибировании PI3K. Параллельно функционирует путь RAS/ERK, активация которого происходит через связывание специфических лигандов и последующее аутофосфорилирование тирозиновых остатков на клеточном уровне[49].

Этот каскад реакций приводит к сборке сигнального комплекса с участием адаптерных молекул белка, связанного с рецептором фактора роста 2 (GRB2) и фактором обмена гуаниновыми нуклеотидами (SOS). Комплекс SOS взаимодействует с малой ГТФазой RAS, вызывая замену ГДФ на ГТФ и последующую активацию RAS. Активированный RAS, в свою очередь, привлекает киназу RAF к плазматической мембране, где она фосфорилирует и активирует MEK – киназу двойной специфичности, способную фосфорилировать ERK как по треониновым, так и по тирозиновым остаткам. Активированная ERK-киназа воздействует на множество цитоплазматических и аксоплазматических мишеней, после чего подвергается ретроградному транспорту в тело нейрона. В ядро проникает преимущественно димерная форма ERK, где она фосфорилирует ключевые факторы транскрипции, включая Elk1, c-Fos и c-Jun. Особую роль сигнальный путь ERK играет в регуляции функций ШК на ранних стадиях развития периферической нервной системы и в процессе формирования миелиновой оболочки[50].

Сигнальный путь BDNF/TrkB имеет решающее значение для выживания, структурных изменений и пластичности нейронов. BDNF действует как фактор роста и удлинения аксонов, способствует выживанию и является синаптическим модулятором в ЦНС и ПНС[51]. На рисунке 6 представлена схема сигнальных каскадов, активируемых нейротрофических фактором BDNF.

[49] Hausott B. Promotion of Peripheral Nerve Regeneration by Stimulation of the Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) Pathway // The Anatomical Record. – 2019. – № 8. – P. 1261-1267.

[50] Newbern J. M. Specific functions for ERK/MAPK signaling during PNS development // Neuron. – 2011. – № 1. – P. 91-105.

[51] Wang Y. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury // Life Sciences. – 2024. – №336. – P. 122-282.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

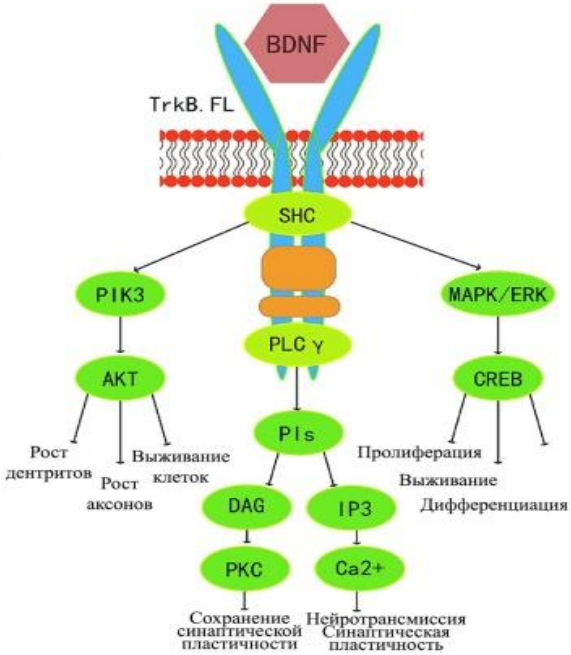

Рисунок 6 – Сигнальный путь BDNF/TrkB[54]

1.4 Общая характеристика инсулиноподобного фактора роста-1

В регуляции нейронального развития, восстановления и роста аксональных отростков после повреждения важную роль играет инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Помимо стимуляции экспрессии ключевых миелиновых белков, ИФР-1 способствует сегментарному формированию миелиновых оболочек вокруг аксонов дорсальных корешковых ганглиев в культуральных условиях, что сопровождается образованием специализированных структур – перехватов Ранвье[52].

ИФР-1 представляет собой полипептидную молекулу, проявляющую выраженную митогенную и антиапоптотическую активность в отношении различных клеточных популяций, в частности клеточных элементов мышечной, костной и хрящевой тканей. Согласно экспериментальным данным, при травматическом повреждении периферических нервов Шванновские клетки начинают аутокринную секрецию ИФР-1, существенно усиливая процессы клеточной пролиферации и миелинизации в повреждённых

[54] Wan T. Growth factors: Bioactive macromolecular drugs for peripheral nerve injury treatment – Molecular mechanisms and delivery platforms // Biomed Pharmacother. – 2024. – №170. – P. 116024.

[52] Ревин В.В. Исследование влияния различных физиологически активных веществ на изменение липидного состава и фосфолипазной активности поврежденных соматических нервов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2024. – № 4. – С. 448-460.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

нейрональных клетках. ИФР-1 принадлежит к семейству пептидных соединений, структурно гомологичных проинсулину и обладающих высокой степенью схожести с инсулином.

Нейропротекторные свойства ИФР-1 обусловлены его способностью стимулировать миграционные и пролиферативные процессы в нервной ткани, активировать клеточный метаболизм, инициировать регенеративные процессы в повреждённых клетках, а также регулировать ключевые этапы развития нервной системы на пренатальном и постнатальном этапах онтогенеза[53].

Биологическая активность данного фактора обнаруживается в нейрональных структурах периферической нервной системы и клетках скелетной мускулатуры. ИФР-1 выполняет важнейшие нейротрофические функции в отношении двигательных, сенсорных и симпатических нейронов, способствуя увеличению подвижности конусов роста, стимулируя рост нейритов и блокируя процессы программируемой клеточной смерти. В условиях повреждения периферических нервных стволов ИФР-1 проявляет выраженное регенеративное действие: индуцирует пролиферацию и направленную миграцию ШК, ускоряет процессы восстановления аксональных отростков, а также обеспечивает защиту нейронов и способствует восстановлению синаптических связей[54].

Контроль над активностью инсулиноподобных факторов роста в организме осуществляется через их связывание с особыми регуляторными белками, которые временно инактивируют эти факторы. Однако при протеолитическом расщеплении данных связывающих белков под действием специфических ферментов (протеаз) происходит высвобождение инсулиноподобных факторов, что приводит к их биологической активности и реализации соответствующих клеточных эффектов.

1.4.1 Механизм действия инсулиноподобного фактора роста-1 в нервной системе

Механизм действия ИФР-1 основан на его способности связываться с поверхностными клеточными рецепторами, среди которых выделяют специфический рецептор ИФР-1, инсулиновый рецептор и рецептор ИФР-2. Согласно современным данным, основные физиологические эффекты

[53] Dya G.A. IGF-Binding Proteins and Their Proteolysis as a Mechanism of Regulated IGF Release in the Nervous Tissue // Biochemistry (Moscow). – 2023. – № 1. – P. 105-122.

[54] Wan T. Growth factors: Bioactive macromolecular drugs for peripheral nerve injury treatment – Molecular mechanisms and delivery platforms // Biomed Pharmacother. – 2024. – №170. – P. 116024.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

ИФР-1 реализуются преимущественно через высокоспецифичный рецептор ИФР-1. Внутриклеточная передача сигнала происходит преимущественно через активацию сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK/ERK, которые являются центральными регуляторами процессов клеточного деления, специализации и предотвращения апоптоза[55].

При взаимодействии лиганда с рецептором ИФР-1 происходят структурные преобразования молекулы, инициирующие процесс аутофосфорилирования в тирозинкиназном домене β-субъединицы. Важную роль в этом процессе играет активирующая петля, содержащая три тирозиновых остатка, выступающих мишенями для аутофосфорилирования. После фосфорилирования эти остатки становятся сайтами связывания для различных сигнальных молекул, в том числе IRS1-4 и Shc-адаптеров, что инициирует активацию основных сигнальных каскадов – PI3K/Akt и MAPK/ERK[56].

Активация сигнального каскада PI3K/Akt под действием ИФР-1 инициирует каскад последовательных фосфорилирований. Первоначально происходит фосфорилирование PI3K, что приводит к ферментативному преобразованию фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP2) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). Образованный PIP3 выполняет функцию вторичного мессенджера, привлекающего ***протеинкиназу B*** к клеточной мембране, где она активируется посредством фосфорилирования.

В активном состоянии Akt фосфорилирует ряд регуляторных белков, включая проапоптотические факторы Bad и Caspase-9, что блокирует их функцию, а также стимулирует киназу mTOR. Подобное избирательное фосфорилирование создаёт комплексный клеточный ответ, характеризующийся подавлением апоптоза и стимуляцией пролиферативных процессов, что демонстрирует ключевое значение пути ИФР-1/PI3K/Akt в поддержании клеточной жизнеспособности даже при наличии апоптотических стимулов[57].

На рисунке 7 представлены классические сигнальные пути, активируемые ИФР-1.

---

[55] Moreau F. Interaction of a viral insulin-like peptide with the IGF-1 receptor produces a natural antagonist // Nature Communications. – 2022. – № 1. – P. 6700.

[56] Werner H. The IGF1 signaling pathway: From basic concepts to therapeutic opportunities // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 19. – P. 14882.

[57] Khan M. Z. The signaling landscape of insulin-like growth factor 1 // The Journal of Biological Chemistry. –2025. – № 1. – P. 108047.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

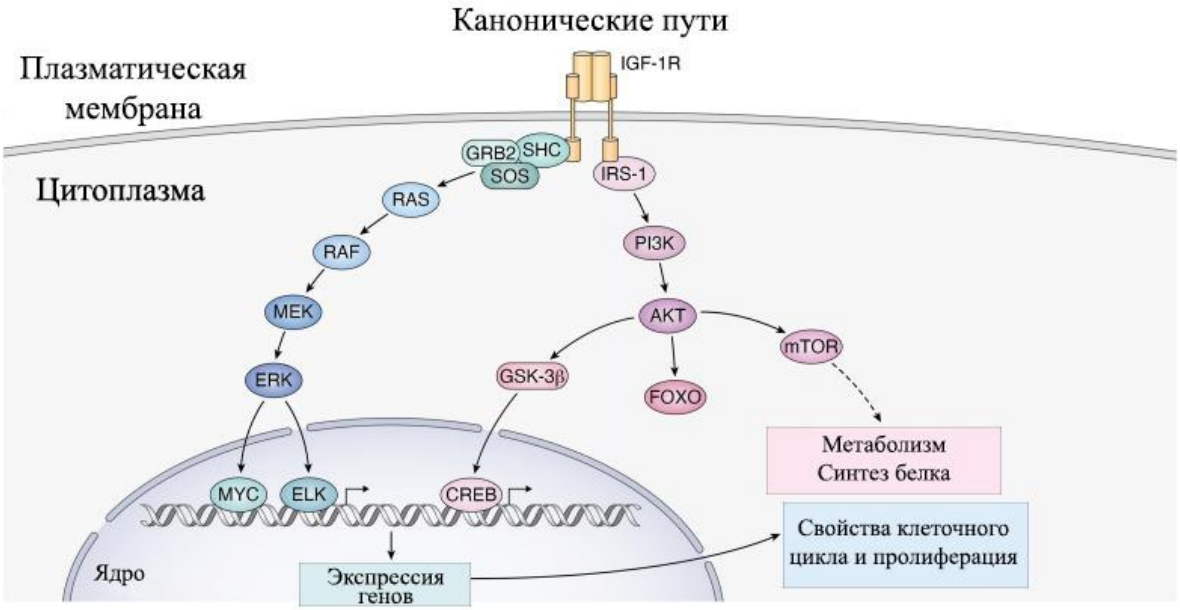

Рисунок 7 – Сигнальные пути ИФР-1[57]

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (код научной темы FZRS-2024-0005) в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (создание новых молодежных лабораторий)

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Глава 3. Цитокины как иммунологический фактор риска развития воспалительных послеоперационных осложнений в акушерско-гинекологической практике

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.

Гинекологические операции можно разделить: по срочности на экстренные, когда хирургическая помощь необходима немедленно из-за состояния пациентки, угрожающей ее жизни, и плановые, которые выполняют по назначению врача гинеколога после обследования женщины; по объему хирургического вмешательства делят на малые – проводят обычно в амбулаторных условиях, без доступа в брюшную полость без общей анестезии (аборт, биопсия эндометрия и матки, конизация шейки матки) и большие со всеми критериями противоположными малым оперативным вмешательствам; в зависимости от вида доступа: лапороскопические, лапоротомические, влагалищные [25].

Несмотря на совершенствования предоперационных и послеоперационных мероприятий, хирургических технологий проблема развития послеоперационных осложнений сохраняет свою актуальность.

При малых гинекологических операциях риски осложнений составляют от 1,2 до 3,8%. [26]

При больших гинекологических вмешательствах – 3,7 %. Ретроспективный анализ лапароскопических операций показал, что у 3351 пациентки развивается 5,6 % интраоперационных и 6,5 % послеоперационных осложнений. [27]

Частота возникновения послеоперационных осложнений может зависеть от вида хирургического вмешательства, типа синтетического материала, выраженности ответной реакции организма и наличия сопутствующей коморбидной патологии. На долю инфекционно-воспалительных

[25] Доброхотова, Ю.Э. Возможности профилактики инфекционных осложнений при выполнении малых хирургических вмешательств в гинекологии / Ю. Э. Доброхотова, С. А. Хлынова, С. Б. Керчелаева [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — Т. 6, № 3. — С. 270-275. — DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-9. – EDN KLOJUV.

[26] Cholkeri-Singh A., Sasaki K.J. Hysteroscopy safety // Curr Opin Obstet Gynecol. — 2016. — Vol. 28, № 4. — P. 250-254. — DOI: 10.1097/GCO.0000000000000289.

[27] Белкин, А.А. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реаниматологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов / А.А. Белкин, А.М. Алашеев, В.А. Белкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. — 2022. — № 2. — С. 7-40. — DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

послеоперационных осложнений, среди всех возникающих после операции, приходится 0,18-1,5%.[28]

2. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО- ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Среди множества факторов (пред-, пери- и послеоперационных, факторов внутренней среды стационара), влияющих на развитие инфекции, следует выделить нарушение асептики, дезинфекционных и стерилизационных мероприятий, наличие среди персонала, а также пациентов носителей штаммов метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), в окружающей среде стационаров – возбудителей внутрибольничных инфекций из группы ESKAPE (*Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa,* представители порядка *Enterobacterales*). Тяжесть воспаления и его исход зависят от степени повреждения тканей, количества и вирулентности проникших в рану микроорганизмов, а также от защитных сил организма.

В последнее время при рассмотрении особенностей течения послеоперационных осложнений в акушерской и гинекологической практике уделяют большое внимание коморбидному состоянию, микробиологическому и иммунологическому профилю пациентов.[29]

Влияние коморбидного состояния пациенток на развитие и течение воспалительных осложнений в послеоперационном периоде в гинекологической практике отражено в работах Доброхотовой Ю.Э. с соавт., Аль-Канани, Э.С.Х. с соавт. и др. Высокая степень коморбидности влияет на прогноз и тяжесть послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, может быть фактором риска бактериальных инфекций, устойчивых к антибиотикам.[30][31]

---

[28] Доброхотова, Ю.Э. Профилактика инфекционных осложнений после операции по поводу пролапса гениталий / Ю. Э. Доброхотова, И. А. Лапина, А. Г. Тян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2024. — № 4. — С. 139-147. — DOI: 10.18565/aig.2024.70. – EDN PUJRFH.

[29] Аль-Канани, Э.С.Х. Инфекционные осложнения после плановых операций в многопрофильном стационаре / Э. С. Х. Аль-Канани, А. В. Солошенко, С. Б. Николаев [и др.] // Актуальные проблемы медицины. — 2024. — Т. 47, № 1. — С. 99-118. — DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-1-99-118. – EDN RECPWJ.

[30] Стяжкина, С.Н. Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога / С. Н. Стяжкина, Т. Е. Чернышова, А. Ю. Михайлов [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31, № 1. – С. 14-19. – EDN RXXDNF.

[31] Коробков, Н. А. Связь послеродовой инфекции с соматической патологией родильницы: сравнительный анализ индексов коморбидности / Н. А. Коробков, Н. В. Бакулина, М. А. Репина // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 6. – С. 76-83. – DOI: 10.18565/pharmateca.2021.6.76-83. – EDN XPNYLM.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Рассматривая микробиологический профиль, формируемый в послеоперационной ране у женщин после гинекологических операций следует сказать, что он представляет собой, с одной стороны, индивидуальную микрофлору самой женщины и зависит от микробного благополучия ее биотопов, с другой, это микроорганизмы обитающие в самом стационаре и чаще всего это ESCAPE-патогены (*Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa,* представители порядка *Enterobacterales*).

Микробное разнообразие собственной микрофлоры женщины, участвующей в развитии послеоперационных осложнений, зависит от варианта хирургического подхода: абдоминальный или вагинальный.[32] При абдоминальном подходе в качестве значимых следует выделить представители микрофлоры кожи из семейств *Staphylococcaceae* (*S. epidermidis, S. pyogenes и S. aureus*), *Streptococcaceae* [33] [34]; представители кишечной микрофлоры из семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Klebsiella* spp.), отдельные виды микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa, Morganella morganii, Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* и др. [35]

При влагалищном подходе к операции в развитии послеоперационных осложнений играют роль следующие патогены в комплексе с ассоциацией представителей урогенитального тракта с частотой встречаемости: *E. coli* – в 54,0%. *E. faecalis* – в 30,2%, *S. aureus* – в 12,7%, *Proteus mirabilis* – в 11,1%; *Staphylococcus haemolyticus* и *K. pneumoniae* – в 9,6%, *Streptococcus pyogenes* – в 4,8%. *Ureaplasma urealyticum* – в 1,8%, *Cytomegalovirus* – в 9,5%, *Candida albicans* – в 4,8% и *Gardnerella vaginalis* – в 4,8%. [36]

Раневая микрофлора в 50,0% наблюдений носит полимикробный характер и представлена в виде микробных ассоциаций *S.aureus* с коагулазоотрицательными представителями *Staphyloccocus* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. Лидирующие позиции занимают представители семейства *Enterobacteriaceae* – в 60,8% случаев.

---

[32] Сергеева, Д.И. Микробиом кожи и его роль в послеоперационных инфекционных осложнениях/ Д.И. Сергеева, Е.А. Кунгурцева, О.Н. Иванова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2021. - № 5. - С. 78-85. DOI: 10.17116/hirurgia202105178.

[33] Кунгурцева, Е.А. Особенности микробного пейзажа при абдоминальных операциях / Е.А. Кунгурцева, Д.И. Сергеева, С.В. Петров // Антибиотики и химиотерапия. - 2022. - Т. 67, № 3-4. - С. 42-49.

[34] Доценко, Ю.М. Послеоперационные инфекционные осложнения в абдоминальной хирургии: микробиологические аспекты / Ю.М. Доценко, А.В. Белов, Г.С. Смирнова // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2020. - № 1(45). - С. 56-63.

[35] Паршина, Д.С. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в России: результаты многоцентрового исследования / Д.С. Паршина, Р.С. Козлов, А.В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2019. - Т. 21, № 2. - С. 156-167.

[36] Нехрикова, С.В. Обследование и лечение пациентов с хроническими послеоперационными ранами анального канала и промежности / С.В. Нехрикова, М.А. Сухина, О.А. Майновская [и др.] // Колопроктология. – 2022. Т. 21, №1. С. 89-98. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-89-98.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Наличие резистентности у представителей госпитальной флоры среди ESKAPE-патогенов также повышает риски развития и определяет тяжесть течения воспаления. Тяжесть течения послеоперационных осложнений определяет длительность госпитализации пациентов, что повышает расходы на лечение в больнице пациентов с ранами, контаминированными резистентными и множественно резистентными штаммами микроорганизмов. [37]

Все большее внимание стали уделять цитокиновому профилю пациентов как одному из иммунологических факторов, который наряду с показателями микробиоты можно оценить и применить для прогнозирования риска развития и течения послеоперационного периода, а также использовать в качестве фактора воздействия при патогенетической терапии.

3. ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ: ПРИЧИНЫ ДИСБАЛАНСА

Цитокины – биологически активные вещества, секретируемые преимущественно лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, дендритными и другими (эндотелий, фибробластоподобные синовиоциты и пр.) клетками организма человека и представляющие собой небольшие (молекулярная масса не более 30 кДа) белковые молекулы [38]. Выделяют в зависимости от функции 2 основные группы цитокинов.

Провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IFN-α, IFN-γ и TNF-α) при выбросе в системный кровоток вызывают острофазовую реакцию. В раннем послеоперационном периоде наблюдается гиперпродукция таких цитокинов, что может быть ключевым фактором в развитии некоторых осложнений, например, РДСВ и ДВС-синдрома. [39]

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, TGF-α) контролируют острофазовую реакцию.

Количество IL-10 играет решающую роль среди противовоспалительных цитокинов. Семейство цитокинов IL-10 состоит из девяти членов: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, и более отдаленно родственных IL-28A, IL-28B и IL-29. Эволюционно цитокины семейства IL-10 появлялись до адаптивного иммунного ответа. Эти цитокины вызывают различные механизмы защиты хозяина, особенно из эпителиальных клеток, во время различных инфекций.

---

[37] Zhen X., Lundborg C.S., Sun X. et al. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review // Antimicrob Resist Infect Control. — 2019. — Vol. 8. — P. 137. — DOI: 10.1186/s13756-019-0590-7.

[38] Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K. et al. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification // Adv Sci (Weinh). — 2021. — Vol. 8, № 15. — P. e2004433. — DOI: 10.1002/advs.202004433.

[39] Гоманова, Л.И. Септический шок: перспективные методы диагностики и лечения на основе иммунопатогенеза / Л.И. Гоманова // Медицинская иммунология. — 2020. — Т. 22, № 3. — С. 459-472. — DOI: 10.15789/1563-0625-SSP-1862.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Цитокины семейства IL-10 необходимы для поддержания целостности и гомеостаза эпителиальных слоев ткани. Члены этого семейства могут стимулировать врожденные иммунные ответы от тканевого эпителия, чтобы ограничить повреждение, вызванное вирусными и бактериальными инфекциями. Они также могут облегчить процесс заживления тканей при повреждениях, вызванных инфекцией или воспалением. Наконец, сам IL-10 может подавлять провоспалительные реакции и ограничивать ненужные нарушения тканей, вызванные воспалением [40].

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов является ключевым моментом в формировании иммунного ответа при присоединении инфекционных осложнений после хирургических вмешательств. [41]

При выраженном воспалении некоторые цитокины (ФНОа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10) могут проникать в системную циркуляцию и накапливаться там в количествах, достаточных для реализации повреждающих эффектов.

Уровень цитокинов зависит от большого количества факторов: полиморфизма отдельных вариантов генов, возраста пациентов, наличия коморбидных факторов, состава микробиоты отдельных биотопов, проводимой терапии и т.д. [42] [43]

Полиморфизм отдельных вариантов генов, по данным научных исследований влияет на развитие и течение воспалительных заболеваний, определяет предрасположенность к развитию отдельных заболеваний, включая болезни сердечно-сосудистой системы, онкологическую патологию, являющиеся статистически значимыми этиологическими факторами смертности населения России. Среди многочисленных генов, которые оказывают влияние на развитие таких физиологических процессов, как воспаление, ангиогенез, процессы миграции, пролифирации и миграции клеток, регенерации тканей следует отметить гены, ответственные за синтез цитокинов, хемокинов и факторов роста и т.д. Эти молекулярные структуры объединены понятием «цитокиновые генные сети» (ЦГС), что отражает их функциональное

[40] Xia Z.F., Wu G.S. Role of cytokines in sepsis and its current situation of clinical application // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. — 2019. — Vol. 35, № 1. — P. 3-7. — DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.01.002

[41] Богачева, Н. В. Иммунологические показатели риска развития гнойно-септических осложнений после кесарева сечения / Н. В. Богачева, Д. В. Старикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 4. – С. 73-78. – DOI 10.14427/jipai.2023.4.73. – EDN TVULUR.

[42] Плужникова, Т. А. Оценка эффективности цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями / Т. А. Плужникова, Е. А. Алябьева, И. В. Самарская // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 88-94. – DOI 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94. – EDN EFCROC.

[43] Адамян, Л.В. Роль цитокинов в клинике наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой боли / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 5-11. – DOI 10.20953/1726-1678-2020-1-5-11. – EDN KOUMHL.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

значение в обеспечении взаимосвязи координированной деятельности клеток на уровне всего организма.

По результатам сравнительного анализа, проведенного В.И. Коненковым с соавт., между различными возрастными группами в России установлены различия в частоте распространения вариантов ЦГС. Результаты исследования показали значительное снижение вплоть до полного исчезновения в группе пожилых лиц большого числа различных вариантов комбинированных генетических признаков, которые встречаются у молодого поколения.

Авторами выявлены также различия в ЦГС по половому признаку. Так, в качестве причины короткой продолжительности жизни у мужчин была определена ассоциация аллельных вариантов генов цитокинов, с низким уровнем продукции фактора некроза опухоли, ответственного за процессы активации воспаления, ангиогенеза и ремоделирования тканей организма. У женщин низкая продолжительность жизни, по данным работы, была связана с наличием аллельных вариантов генов цитокинов, связанных с дисбалансом продукции и регуляторной активности цитокинов, участвующих в течение основных физиологических процессов [44].

При коморбидных состояниях уровень цитокинов может отличаться от значений при изолированных заболеваниях. Это связано с тем, что коморбидные патологии часто сопровождаются системным воспалением, которое влияет на баланс про- и противовоспалительных цитокинов. В настоящее время анализу влияния коморбидного состояния пациентов на иммунологические и микробиологические показатели пациентов посвящено все большее количество работ.

В исследовании Зайцевой Н.С. С соат. изучен цитокиновый профиль у военнослужащих с коморбидной патологией. Выявлено, что при стресс-индуцированной сердечно-сосудистой патологии в отдалённом периоде наблюдения сохраняется и преобладание провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, ИФН-α) [45].

Анализ цитокинового профиля у пациентов с коморбидным течением депрессии и алкогольной зависимости представлен в работе Невидимовой Т.И. с соавт. Показано, что при отягощении депрессии алкоголем соотношение провоспалительного (ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-10)

[44] Коненков, В.И. Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России / В. И. Коненков, В. Ф. Прокофьев, А. В. Шевченко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 9. – С. 15-21. – EDN RDCVMJ.

[45] Зайцева, Н. С. Характеристика цитокинового дисбаланса при хронических коморбидных стресс-индуцированных расстройствах у комбатантов в отдаленном периоде наблюдения / Н. С. Зайцева, Л. П. Сизякина // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 3. – С. 326-332. – DOI 10.33029/0206-4952-2023-44-3-326-332. – EDN PXJGAW.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

цитокинов существенно повышается, что указывает на преобладание воспаления над компенсаторными процессами.[46]

Исследование уровня цитокинов у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Выявлено, что в группе коморбидных больных уровни ИЛ-1β, ИЛ-2 и ИЛ-6 выше, чем в группе контроля.[47]

Определение зависимости уровня провоспалительных цитокинов с типом вагинальной микробиоты проведено у женщин репродуктивного возраста проведено в работе J. Novak с соавт. Было оценено три типа микробиоты: при типе CST I (community-state types) преобладали *Lactobacillus crispatus*; типе CST II – *Lactobacillus gasseri*; типе CST III – *Lactobacillus iners*. Результаты работы показали, что бактериальная нагрузка коррелирует с уровнем оцененных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α), особенно при CST II типе микробиоты.

Изменение динамики уровня содержания цитокинов является критерием эффективности проводимой терапии. В работе Невежиной Т. А. с соавт. проведена сравнительная оценка цитокинов в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до и после терапии Inosine pranobex (IP) и Solanum tuberosum (ST) [48]. Результаты показали, что до терапии в целом наблюдалась гиперпродукция IL-17, IL-13 и TGF-β1, за исключением выявленного дефицита IL-12 p70 и IL-12 p40 во всех группах. В результате терапии в большей степени происходила нормализация уровня TGF-β1 и стимуляция синтеза IL-12 p70.

Учитывая актуальность изучения уровня цитокинов как маркеров воспаления нами были проведены исследования по оценке их уровня у женщин различного возраста, в том числе, на фоне оперативного вмешательства: у женщин репродуктивного возраста, нуждающихся в плановом кесаревом сечении; у женщин в период менопаузы, прооперированных по поводу пролапса гениталий.

---

[46] Невидимова, Т.И. Цитокиновый профиль и антитела к нейромедиаторам при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости у женщин / Т. И. Невидимова, Л. А. Ветрилэ, Т. В. Давыдова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 5-11. – DOI 10.25557/0031-2991.2020.03.5-11. – EDN WMIZBQ.

[47] Наумов, А.В. Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 40-47. – DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-40-47. – EDN VIQAYE.

[48] Невежкина, Т.А. Изменение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до и после терапии / Т. А. Невежкина, Е. В. Маркелова, С. В. Кныш [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 241-253. – DOI 10.22138/2500-0918-2022-19-3-241-253. – EDN MBVEGW.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

4. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ НА ФОНЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, НУЖДАЮЩИХСЯ В АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ

Для обоснования иммунологических предикторов риска развития гнойно-септических осложнений у пациенток после кесарева сечения провели оценку уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток с абдоминальным родоразрешением (таблица 1). При этом пациентки были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии – с инфекцией и без инфекции половых путей соответственно.

Таблица 1

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов после кесарева сечения

Интерлейкин	Референсные значения, пг/мл	Уровень интерлейкинов в группе пациенток с абдоминальным родоразрешением			
		O82.0 (n=11)	O82.0+O86.1 (n=11)	O86.0 (n=13)	O86.0+O86.1 (n=15)
		M± SE	M± SE	M± SE	M± SE
IL-1 β	0-11	1,98±0,05	4,75±0,03	18,60±6,54*	21,40±7,71*
IL-4	0-4	0,86±0,16	0,86±0,16	0,70±0,04	0,70±0,04
IL-6	0-10	4,54±0,52	6,48±0,29	31,06±12,26*	40,08±14,29*
IL-8	0-10	1,87±0,38	2,83±0,46	17,53±2,64*	20,58±2,738
IL-10	0-31	2,84±0,07	3,98±0,05	5,09±0,87	6,06±0,91
ФНО-α	0-5	1,89±0,37	2,68±0,45	10,54±2,78*	14,48±3,95*

Примечания:
1. O82.0 – пациенты с нормальным швом на брюшной стенке без инфекции половых путей; O82.0+ O86.1 – пациенты с нормальным швом на брюшной стенке и с инфекцией половых путей; O86.0 – пациенты с инфекцией хирургической акушерской раны; O86.0+O86.1 – пациенты с инфекцией хирургической акушерской раны и с инфекцией половых путей
2. M – среднее значение; SE – стандартная ошибка среднего
3. «*» – данные статистически значимы (p<0,05)

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что в группе пациентов после кесарева сечения с нормальным швом на брюшной стенке независимо от наличия или отсутствия коморбидной патологии (инфекции половых путей) уровень содержания цитокинов не выходит за пределы референсных значений, хотя на фоне инфекции половых путей отмечено незначительное повышение показателей. В группе пациентов с инфекцией хирургической акушерской раны в сравнении с пациентами без нее уровень IL-1-

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

β, IL-6, IL-8, ФНО-α достоверно выше в 9,39, 6,96, 9,37 и 5,58 раз соответственно. При присоединении к инфицированной ране на передней брюшной стенке инфекции половых путей уровень IL-1-β, IL-6, IL-8, ФНО-α имеет тенденцию к возрастанию и отличается в сравниваемых группах в 1,15, 1,31, 1,17, 1,37 раз соответственно. При этом наличие реакции со стороны провоспалительных цитокинов при отсутствии реакции со стороны противовоспалительных цитокинов, вероятнее всего свидетельствует о возможном дальнейшем течение инфекционного процесса.

Далее оценили уровень корреляции между уровнем цитокинов и выраженностью воспалительного процесса, принимая в качестве критерия продолжительность течения воспалительного процесса, определяемого количеством дней госпитализации пациентов в стационаре. Результаты корреляционного анализа между уровнем содержания в сыворотке крови цитокинов (пг/мл) и длительностью течения воспалительного процесса представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анализ корреляционной зависимости между уровнем содержания в сыворотке крови значимых цитокинов (пг/мл) и длительностью течения воспалительного процесса

Интерлейкин, пг/мл	Уровень корреляционной зависимости между уровнем содержания в сыворотке крови цитокинов (пг/мл) и количеством дней госпитализации							
	O82.0 (n=11)		O82.0+O86.1 (n=11)		O86.0 (n=13)		O86.0+O86.1 (n=15)	
	Rs	p	Rs	p	Rs	p	Rs	p
IL-1-β	0,323	0,071	0,157	0,114	0,809	0,00001	0,706	0,00001
IL-6	0,245	0,147	0,357	0,451	0,705	0,00001	0,804	0,00001
IL-8	0,369	0,158	0,254	0,345	0,804	0,00001	0,709	0,00001
ФНО-α	0,125	0,741	0,348	0,745	0,706	0,00001	0,809	0,00001

Примечания:
1. O82.0 – пациенты с нормальным швом на брюшной стенке без инфекции половых путей; O82.0+ O86.1 – пациенты с нормальным швом на брюшной стенке и с инфекцией половых путей; O86.0 – пациенты с инфекцией хирургической акушерской раны; O86.0+O86.1 – пациенты с инфекцией хирургической акушерской раны и с инфекцией половых путей
2. Rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – корреляционная связь статистически значима при $p<0,05$

Корреляционный анализ между количеством дней госпитализации и уровнем содержания в сыворотке крови цитокинов позволил определить наличие статистически значимых связей в группах пациентов с инфекцией хирургической акушерской раны при независимом и сочетанном с

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

инфекцией половых путей течении. Так, в группе пациентов с инфекцией хирургической акушерской раны (O86.0) определили статистически значимую прямую связь высокой силы в отношении и IL-8 (Rs=0,804; p=0,00001), IL-6 (Rs=0,705; p=0,00001) и ФНО-α (Rs=0,706; p=0,00001); прямую связь средней силы в отношении IL-1 β (Rs=0,809; p=0,00001). В группе пациентов при сочетанном течении инфекции (O86.0+O86.1), выявили статистически значимую прямую связь высокой силы в отношении IL-1 β (Rs=0,706; p=0,00001), IL-8 (Rs=0,709; p=0,00001) и ФНО-α (Rs=0,809; p=0,00001); прямую связь средней силы в отношении IL-6 (Rs=0,804; p=0,00001).

Результаты данного исследования по анализу активности цитокинов в послеоперационном периоде сопоставимы с другими научными работами.[49] [50]

Полученные результаты использовали для разработки способа определения степени тяжести пациенток с инфекцией акушерской хирургической раны по оценке значимых иммунологических показателей. Кроме интерлейкинов IL-1-β, IL-6, IL-8, ФНО-α был использован показатель ИРИ (соотношение CD4/CD8 – лимфоцитов). Учитывая референсные значения, а также границы колебания соответствующих иммунологических показателей у пациенток с инфекцией хирургической акушерской раной, определили единицу измерения, принимаемую за один балл для каждого из них. После чего оценили, сколько баллов соответствует легкой, средней и тяжелой степени для каждого отдельно взятого показателя (таблица 3).

[49] Омарпашаева, М. И. Состояние цитокинового профиля у женщин после прерывания несостоявшегося выкидыша и в динамике восстановительного лечения / М. И. Омарпашаева // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2018. – № 3. – С. 11-15. – DOI 10.24411/2587-4926-2018-10030. – EDN MUWWRY.

[50] Ткаченко, Л.В. Оценка цитокинового статуса у пациенток с хроническим эндометритом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Н. А. Жаркин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 762-768. – DOI 10.15789/2220-7619-AOC-1357. – EDN HRWVUD.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Таблица 3

Балльно-критериальная оценка иммунологических показателей, характеризующая степень тяжести пациенток с инфекцией хирургической акушерской раной

Интерлейкин	Референсные значения, пг/мл	M± SE	Единица показателя выше границы нормы, оцениваемая за один балл	Единица показателя ниже границы нормы, оцениваемая за один балл	Значение показателя при легкой степени тяжести (1-5 балла)	Значение показателя при средней степени тяжести (6-10 баллов)	Значение показателя при тяжелой степени тяжести (11 баллов и более)
IL-1 β	0-11	20,0±7,13	1	-	12-16	17-21	Более 21
IL-6	0-10	35,57±13,28	1	-	11-15	16-20	Более 20
IL-8	0-10	19,06±2,69	1		11-15	16-20	Более 20
ФНО-α	0-5	12,51±3,37	1		6-10	11-15	Более 15
ИРИ	1,50-2,00	1,35±0,01	-	0,05	1,49-1,25	1,24-0,99	Менее 0,99
Примечания: 1. M – среднее значение; SE – стандартная ошибка среднего 2. «*»– для групп O86.0 и O86.0+O86.1							

Далее оценили долю лиц, имеющих отклонения от нормы проанализированных значимых иммунологических показателей (таблица 4).

Таблица 4

Сравнительная оценка доли лиц, имеющих отклонения по показателям, характеризующим гнойно-воспалительную реакцию организма после кесарева сечения

Лабораторные показатели	% лиц с отклонениями от нормы	% лиц с результатом анализа менее нижнего интервала нормы	% лиц с результатом анализа более верхнего интервала нормы
IL-1 β	33,33	-	33,33
IL-6	42,67	-	42,67
IL-8	54,17	-	54,17
ФНО-α	37,50	-	37,50
ИРИ	47,17	47,17	-

Из данных, представленных в таблице 4, следует, что только по IL-8 более чем у 50% женщин имеют отклонение от референсных значений. У

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

интерлейкинов IL- 1β, IL-6, ФНО-α, ИРИ отклонения выявлены менее чем в 50% случаев – в 33,33%; 42,67%; 37,50%; 47,17% соответственно. Учитывая эти данные для разработки критерия балльной оценки степени тяжести пациенток с инфекцией хирургической акушерской раны, по совокупности анализируемых иммунологических признаков, приняли решение, что как минимум один и более значимых иммунологических показателей должны иметь отклонение в группе с легкой, средней и тяжелой степенью. Таким образом, оценка степени тяжести пациентки с инфекцией хирургической акушерской раны по совокупности анализируемых иммунологических показателей в баллах может быть представлена следующим образом (таблица 5).

Таблица 5

Оценка степени тяжести пациенток с инфекцией хирургической акушерской раны по совокупности анализируемых иммунологических показателей в баллах

Степень тяжести	Пример расчета границ		Количество баллов по совокупности лабораторных показателей
	минимальной	максимальной	
	для оценки степени тяжести по лабораторному показателю		
Легкая	1 признак по 1 баллу=1 балл	Максимум 1 признаков по 5 баллов+ 4 признака по 6 баллов=29 балла	1-29 баллов
Средняя	5 признака по 6 баллов=30 баллов	Максимум 1 признак по 10 баллов+ 4 признака по 11 баллов=54 балла	30-54 баллов
Тяжелая	5 признака по 11 баллов = 55 балла	Более 55 баллов	Более 55 баллов

По результатам статистического анализа между количеством дней госпитализации, с одной стороны, и уровнем всех значимых цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, ФНО-α), а также ИРИ, с другой, выявлено наличие статистически значимой прямой высокой силы связи между анализируемыми показателями.

В зависимости от длительности госпитализации сформировали критерии степени тяжести послеоперационных осложнений, выраженные в баллах, которые представлены в таблице 6.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Таблица 6

Критерии степени тяжести по длительности госпитализации

Степень тяжести	Количество дней госпитализации	Количество баллов при данной длительности госпитализации
Легкая	3-5	1
Средняя	6-8	2
Тяжелая	9 и более дней	3

Далее определили значимость различий между степенями тяжести состояния пациенток, определенными по иммунологическим показателями и степенями тяжести – по длительности госпитализации. По результатам расчетов различия оказались значимыми ($p<0,05$, а именно, $p=0,015$).

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что степень тяжести, определенная по иммунологическим показателям, влияет на длительность госпитализации и может быть рекомендована для формирования тактики реагирования по назначению эффективной терапии, позволяющей сократить сроки пребывания пациенток в стационаре [51].

4. АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ НА ФОНЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ

На первом этапе работы провели сравнительную оценку цитокинового профиля в зависимости возрастного критерия. В исследовании приняло участие 40 женщин репродуктивного возраста от 18 до 40 лет, нуждающиеся в проведении планового кесарева сечения, и 40 женщин в периоде менопаузы в возрасте от 55 до 80 лет, нуждающиеся в проведении операции по поводу пролапса гениталий. Критериями исключения были все женщины с обострением хронических заболеваний. Сравнительная оценка уровня цитокинов у женщин различных возрастных групп представлена в таблице 7.

[51] Богачева, Н. В., Старикова, Д. В. Способ определения степени тяжести состояния пациенток по балльной оценке иммунологических показателей : пат. 2828589 C2 Российская Федерация : МПК G01N 33/68, G01N 33/49. — № 2024107941 ; заявл. 27.03.2024 ; опубл. 14.10.2024. – EDN NGFRTT.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Таблица 7

Сравнительная оценка уровня цитокинов у женщин различных возрастных групп

Интерлейкин	Референсные значения, пг/мл	Уровень интерлейкинов в группе женщин различных возрастных групп	
		женщины репродуктивного возраста (	женщины в период менопаузы (n=40)
		M± SE	M± SE
IL-1 β	0-11	1,78±0,04	0,65±0,15*
IL-4	0-4	0,82±0,12	1,70±0,15
IL-6	0-10	4,51±0,50	1,98±0,68*
IL-8	0-10	1,81±0,33	6,87±1,01*
IL-10	0-31	2,83±0,05	2,86±0,50
IL-18	0-261	Н	109,44±17,56
ФНО-α	0-5	1,87±0,35	0,32±0,28*

Примечания:
1. M – среднее значение; SE – стандартная ошибка среднего
2. «*» – данные статистически значимы (p<0,05)

Из данных таблицы 7 следует, что у женщин менопаузального возраста достоверно снижен уровень провоспалительных цитокинов – IL-1 β, IL-6 и ФНО-α, которые отвечают за процессы активации воспалительного ответа, разрушения клеток контаминированных бактериями и вирусами. Исходное снижение уровня данных цитокинов может служить фактором неадекватного иммунного ответа в случае присоединения инфекции после операции.

Уровень IL-8 в нашем исследовании был достоверно выше, чем женщин репродуктивного возраста. Данный интерлейкин является основным хемокином, ответственным за фагоцитоз. Полученные данные не отражают обратную корреляционную зависимость с возрастом, как описано в работе Sivro, A. с соавт. [52]. Возможно, это связано с тем, что анализ цитокинового профиля в нашей работе был проведен у женщин, нуждающихся в операции по поводу пролапса гениталий. Данной патологии часто сопутствует инфекция мочевыводящих путей, что может быть сопряжено с активацией IL-8, участвующего в процессе уничтожения патогенов урогенитального тракта

[52] Sivro A., Lajoie J., Kimani J. et al. Age and menopause affect the expression of specific cytokines/chemokines in plasma and cervical lavage samples from female sex workers in Nairobi, Kenya // Immun Ageing. — 2013. — Vol. 10. — P. 42. — DOI: 10.1186/1742-4933-10-42.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

макрофагами. В работе Sivro, A. с соавт. сравнительный анализ проводи у женщин без учета сопутствующих экстрагенитальных патологий (ЭГП).

Уровень IL-18 не был оценен у женщин репродуктивного возраста. Данный цитокин отвечает за стимуляцию врожденный и адаптивный иммунитет, активируя NK-клетки, макрофаги и Т-лимфоциты. Он играет ключевую роль в регуляции баланса Th1/Th2 и продукции IFN-γ. У женщин в период менопаузы уровень данного интерлейкина находится в пределах референсных значений (0-261 пг/мл). Повышенный уровень IL-18 (близкий к верхней границе нормы) может свидетельствовать о хроническом воспалении или активации иммунного ответа, что согласуется с данными о роли IL-18 в усилении Th1-ответа и привлечении естественных киллеров (NK-клеток). Это особенно актуально для пациенток с пролапсом гениталий, у которых часто сопутствуют инфекции мочевыводящих путей. Сниженный уровень IL-18 указывает на возможное угнетение иммунной системы, что повышает риск инфекционных осложнений после операций. Низкий уровень IL-18 может быть связан с возрастными изменениями иммунитета или наличием сопутствующих ЭГП.

Далее провели сравнительную оценку уровня цитокинов у женщин менопаузального возраста, разделив их на группы в зависимости от наличия экстрагенитальной патологии (Таблица 8).

Таблица 8

Сравнительная оценка уровня цитокинов у женщин менопаузального возраста в зависимости от наличия экстрагенитальной патологии

Интерлейкин	Референсные значения, пг/мл	Уровень интерлейкинов в группе женщин менопаузального возраста в зависимости от наличия экстрагенитальной патологии			
		без ЭГП (n=10)	с 1 ЭГП (n=10)	с 2 ЭГП (n=10)	с 3 и более (n=10)
		M± SE	M± SE	M± SE	M± SE
IL-1 β	0-11	0,79±0,36	0,57±0,15	0,66±0,23	0*
IL-4	0-4	2,55±0,48	1,58±0,13	1,68±0,31	1,34±0,35*
IL-6	0-10	5,69±2,50	1,38±0,46*	1,78±0,48*	0,015±0,014*
IL-8	0-10	6,68±1,31	6,89±0,97	7,30±0,95	1,67±0,59*
IL-10	0-31	6,34±0,79	2,39±0,44*	4,52±1,25*	0*
IL-18	0-261	243,072±6,36	91,12±6,60*	86,17±8,90*	0,80±0,54*
ФНО-α	0-5	2,36±1,77	2,05±0,05	2,26±1,07	0*

1. M – среднее значение; SE – стандартная ошибка среднего
2. «*» – данные статистически значимы (p<0,05)

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Из данных таблицы 8 следует, что в 1-3 группах отсутствуют достоверные различия по цитокинам IL-1 β, IL-4, IL-8, ФНО-α, однако отмечается снижение уровня IL-6, IL-10, IL-18 во 2 и 3 группах в сравнении с группой контроля – женщинами без ЭГП. Данные изменения могут свидетельствовать о дисбалансе работы иммунной системы, так как, с одной стороны снижен уровень IL-6, участвующего в стимуляции иммунного ответа, с другой, уровень IL-10 провоспалительного цитокина, играющего роль в процессах заживления тканей, вызванных инфекцией и воспалением. Соответствующая особенность цитокинового профиля может быть фактором, предрасполагающим к затяжному течению послеоперационного процесса. Полученные данные сопоставимы с данными других исследованиях об имеющихся последствиях о снижении уровня данного интерлейкина. Так, в работе Афанасьева, Г. А. с соавт. выявлены закономерности прогрессирования развития эндометриоза при недостаточности IL-10 [53].

Следует отметить снижение IL-18 в группах 2 и 3 в сравнении с группой № 1. IL18 обладает плейотропными эффектами в отношении многих типов клеток и влияет на секрецию различных по своей функциональной направленности медиаторов. Среди имеющихся функций - стимуляция продукции IL8, MIP1α (macrophage inflammatory protein1α), MCP1 (monocyte chemotactic protein1) мононуклеарными клетками периферической крови человека. IL18 играет важную роль в функционировании Тх1 типа, определяя приоритет участия клеточного иммунитета. Являясь ростовым и дифференцировочным фактором IL8 сдвигает баланс цитокинов в пользу клеточного иммунитета, стимулируя продукцию IFNγ, TNFα, GMCSF, IL2. Следовательно, при снижении уровня данного интерлейкина возможно нарушение иммунного ответа на микроорганизмы, имеющие факторы патогенности, в силу чего для них характерен незавершенный фагоцитоз [54]

У женщин с 3 и более ЭГП наблюдается наиболее выраженное достоверное снижение уровней всех цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, IL-18, ФНО-α), что указывает на иммуносупрессию, связанную с высокой коморбидной нагрузкой. В силу выраженного нарушения цитокинового фона до операции

[53] Афанасьева, Г. А. О закономерностях изменений уровня IL-10 при эндометриозе различной степени распространенности / Г. А. Афанасьева, Е. Ю. Чеснокова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 5-4(36). – С. 46-47. – EDN RXSIRC.

[54] Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S, Azizi G. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. Front Immunol. 2022 Aug 11;13:919973. doi: 10.3389/fimmu.2022.919973. PMID: 36032110; PMCID: PMC9410767.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

данные категории пациенток могут иметь высокий риск развития послеоперационных осложнений при различных гинекологических операциях.

Таким образом, имеются возрастные различия в уровне содержания цитокинов в сыворотке крови. Количество экстрагенитальных патологий имеет закономерность сочетания с изменением фоновых значений интерлейкинов у женщин с высоким уровнем коморбидности по сравнению с относительно здоровыми женщинами. Изучение корреляционной взаимосвязи между коморбидностью и динамикой цитокинового профиля до и после операции в зависимости от развития послеоперационных осложнений актуально для разработки эффективных алгоритмов проведения профилактики развития воспалительных процессов в послеоперационной ране и назначения актуальных для конкретной ситуации алгоритмов лечения в случае ее развития.

6. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН, НУЖДАЮЩИХСЯ В ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМ ОПЛОДОТВОРЕНИИ.

Цитокины и ферменты в фолликулярной жидкости являются ключевым фактором межклеточных взаимодействия, поэтому могут играть решающую роль в фертильности.

За последние 20 лет было проведено множество глобальных исследований экспрессии генов, целью которых было описать изменчивость транскриптома в разные периоды менструального цикла.[55] Для всех обсуждаемых цитокинов появляется всё больше доказательств их повышения/понижения либо в период имплантации, либо у фертильных/бесплодных пациенток. Хорошо известно, что цитокины регулируют все этапы имплантации и взаимодействия эмбриона с эндометрием. [56] Таким образом, причины выбора различных цитокинов в качестве биомаркеров ER (восприимчивость эндометрия) очевидны.

Исследование, проведённое Бумсмой Каролиной и др. (n = 210), примечательно тем, что это единственное исследование, в котором использовался мультиплексный иммуноанализ на основе микрочастиц, позволяющий одновременно определять 17 цитокинов. [57] Эндометриальную жидкость в

[55] Wang W., Vilella F., Alama P. et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle // Nat Med. — 2020. — Vol. 26, № 10. — P. 1644-1653. — DOI: 10.1038/s41591-020-1040-z.

[56] Massimiani M., Lacconi V., La Civita F. et al. Molecular signaling regulating endometrium-blastocyst crosstalk // Int J Mol Sci. — 2020. — Vol. 21, № 1. — P. 1.

[57] Boomsma C.M., Kavelaars A., Eijkemans M.J.C. et al. Cytokine profiling in endometrial secretions: a non-invasive window on endometrial receptivity // Reprod Biomed Online. — 2009. — Vol. 18, № 1. — P. 85-94. — DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60429-4.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

объёме 1–4 мкл брали непосредственно у пациенток, получавших лечение ЭКО/ИКСИ. Мультиплексный иммуноанализ включал: IL-1β, IL-5 (исключен из анализа из-за низкой частоты обнаружения), IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, TNF-α, интерферон γ (IFN-γ не обнаруживался во всех образцах), фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, эотаксин, IFN-γ-индуцируемый белок 10 кДа (IP-10), моноцитарный белок-хемоаттрактант-1 (MCP-1), Гомолог Диккопфа 1, гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (исключен из анализа из-за низкой частоты обнаружения) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Результаты многофакторной логистической регрессии выявили статистически значимые ассоциации между MCP-1 ($p < 0{,}01$) и IP-10 ($p < 0{,}05$) с имплантацией, а также ассоциации между IL-1β ($p < 0{,}05$) и TNF-α ($p < 0{,}05$) с клинической беременностью. Площадь под кривой для IL-1β и TNF-α как биомаркеров клинической беременности была неоптимальной (0,61), а включение в модель показателя качества эмбриона немного улучшило модель (площадь под кривой 0,67).

Другое исследование, целью которого было подтвердить результаты, полученные Бумсмой Каролиной и др., было проведено Хадемом и др.[58] Исследование, включало пациентов, проходивших ЭКО (n = 76) — анализ IL-1β и TNF-α в смывах эндометрия. В отличие от Бумсмы Каролиен и др., которые использовали многомерный подход, в данном исследовании оценивали прогностическую ценность биомаркеров по отдельности при прямом сравнении групп беременных и небеременных. Таким образом, для дальнейшей оценки данных важно отметить, что Бумсма Каролин и др. не обнаружили статистически значимых различий для отдельных биомаркеров, но выявили статистически значимые различия для некоторых комбинаций. В исследовании не была продемонстрирована способность IL-1β в жидкости из эндометрия предсказывать клиническую беременность. Неоптимальность выбранных биомаркеров обусловлена методологической неоднородностью. В настоящее время сложно оценить реальную прогностическую ценность TNF-α, IL-1β, IP-10 и MCP-1 в эндометриальной жидкости, и необходимы дополнительные исследования.

Интерлейкин-18 (IL-18) играет важную роль в регуляции цитокинового микроокружения матки.[59] IL-18 модулирует врожденный и приобретенный

[58] Khadem N., Mansoori M., Attaran M. et al. Association of IL-1 and TNF-α levels in endometrial secretion and success of embryo transfer in IVF/ICSI cycles // Int J Fertil Steril. — 2019. — Vol. 13, № 3. — P. 236-239.

[59] Ida, Yoshino, Yasuda et al. Cytokine dynamics in endometrial tissue // J. Reprod. Immunol. — 2019. — Vol. 135. — P. 1-7. — DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.001.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

иммунные ответы, контролирует баланс Th1/Th2, способствует увеличению количества естественных киллеров и изменению их фенотипа.[60] Благодаря своей способности отражать весь баланс цитокинов в матке, Леде-Батай и др. выбрали IL-18 в качестве биомаркера для оценки состояния эндометрия.[61] В их исследовании (n = 133) IL-18 анализировали в жидкости из эндометрия, собранной перед извлечением яйцеклеток у пациенток, проходящих ЭКО. В группе пациенток с неопределяемым уровнем IL-18 частота наступления беременности была выше, чем в группе с определяемым уровнем IL-18 (37,9% против 15% соответственно, $p < 0,05$). Несмотря на статистическую значимость сравнений исходных групп, прогностическая ценность IL-18 как единственного биомаркера при ЭР (восприимчивость эндометрия) остаётся низкой.[62]

Также было проведено исследование, в котором в качестве контроля были включены 20 случайно выбранных пациенток с положительным результатом теста на беременность (PPG) и 20 пациенток с отрицательным результатом теста на беременность (NPG) после ЭКО. В фолликулярной жидкости, полученной во время извлечения ооцитов, были измерены концентрации растворимых форм MMP-9, интерлейкина 1 (IL-1) альфа, IL-1 бета, гамма-интерферона, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 и IL-10. Было проанализировано их влияние на характеристики фолликулов, эмбрионов и эффективность ЭКО. По результатам исследования, концентрация высокочувствительного IL-4 была значительно выше у пациентов с PPG-тестом, чем у пациентов с NPG-тестом (3,15 ± 3,23 против 1,91 ± 0,35 пг/мл). Количество полученных эмбрионов высокого качества было значительно выше у пациенток с PPG-тестом, чем у пациенток с NPG-тестом (2,6 ± 1,39 против 1,75 ± 1,21), и оно отрицательно коррелировало с концентрацией IL-8. Для установления клинической пользы определения концентрации IL-4 и IL-8 в фолликулярной жидкости бесплодных женщин необходимы дальнейшие исследования.[63]

---

[60] Smeltz R.B., Chen J., Shevach E.M. Th1/Th2 Cytokine Balance in Autoimmunity // The Journal of Immunology. — 2001. — Vol. 166, № 3. — P. 1802–1810. — DOI: 10.4049/jimmunol.166.3.1802.

[61] Ledee-Bataille N., Lapree-Delage G., Taupin J.L. et al. Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation // Human Reproduction. — 2004. — Vol. 19, № 4. — P. 696-703. — DOI: [10.1093/humrep/deh140.

[62] Jain M., Samokhodskaya L., Mladova E., Panina O. Mucosal biomarkers for endometrial receptivity: A promising yet underexplored aspect of reproductive medicine // Syst Biol Reprod Med. — 2022. — Vol. 68, № 1. — P. 13-24. — DOI: 10.1080/19396368.2021.1985186.

[63] Adamczak R., Ukleja-Sokołowska N., Lis K. et al. Concentrations of matrix metallopeptidase 9, interleukin 4, and interleukin 8 in follicular fluid, and the results of in vitro fertilization // J Int Med Res. — 2022. — Vol. 50, № 9. — P. 3000605221125641. — DOI: 10.1177/03000605221125641.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Результаты исследований, свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего изучения закономерностей между цитокиновым профилем пациентов с бесплодием и эффективностью ЭКО.

Выводы:

1. Данные научных исследований, а также собственные результаты экспериментальной работы, представленные в главе, свидетельствуют о значимости оценки цитокинового профиля у пациенток акушерско-гинекологического профиля при анализе прогноза развития и тяжести течения послеоперационных осложнений.
2. Определена закономерность корреляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α и IL-10, с тяжестью развития воспаления и длительностью госпитализации у женщин, нуждающихся в абдоминальном родоразрешении. Разработана балльно-критериальная система оценки иммунологических показателей, которая позволяет объективно определять степень тяжести состояния пациенток и оптимизировать лечебные мероприятия.
3. Установлены возрастные различия по уровню содержания цитокинов в сыворотке крови женщин. Разница цитокинового профиля у женщин репродуктивного возраста и у женщин в период менопаузы указывает на необходимость индивидуального подхода к профилактике и терапии осложнений в послеоперационно периоде с учетом возрастного критерия.
4. Результаты анализа уровня цитокинов у женщин 55-80 лет с различными ЭГП определили закономерность снижения фоновых значений интерлейкинов у женщин с высоким уровнем коморбидности по сравнению с относительно здоровыми женщинами.
5. Полученные данные подчеркивают важность мониторинга цитокинового статуса для прогнозирования рисков и улучшения исходов хирургических вмешательств в акушерско-гинекологической практике. Результаты исследования открывают новые перспективы для дальнейшего изучения роли цитокинов в патогенезе послеоперационных осложнений и разработки персонализированных методов лечения, направленных на коррекцию иммунологических и микробиологических нарушений.

Финансирование: Работа выполнена в рамках внутривузовского гранта ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России 3-2025

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Заключение

Монография «Инновационные аналитические и исследовательские методы в биомедицинских и естественнонаучных исследованиях» разработана на основе результатов научных исследований авторов.

Результаты выполненных исследований показали актуальность и своевременность для общества рассматриваемых вопросов в конкретных сферах науки и образования.

В целом, работа представляет интерес как для специалистов в области проведения научных исследований, так и специалистов-практиков.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Библиографический список

1. Адамян, Л.В. Роль цитокинов в клинике наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой боли / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 5-11. – DOI 10.20953/1726-1678-2020-1-5-11. – EDN KOUMHL.

2. Аль-Канани, Э.С.Х. Инфекционные осложнения после плановых операций в многопрофильном стационаре / Э. С. Х. Аль-Канани, А. В. Солошенко, С. Б. Николаев [и др.] // Актуальные проблемы медицины. — 2024. — Т. 47, № 1. — С. 99-118. — DOI: 10.52575/2687-0940-2024-47-1-99-118. – EDN RECPWJ.

3. Аналитика Kaspersky ICS CERT (https://ics-cert.kaspersky.ru)

4. Антропова Ю.Г. Эпиморфная регенерация дистальной фаланги пальца у млекопитающих / Ю.Г. Антропова, Р.Ю. Еремичев, П.И. Макаревич [и др.] // Регенерация органов и тканей. – 2024. – Том 2. – №1. – С. 46–53. https://doi.org/10.60043/2949-5938-2024-1-46-53

5. Афанасьева, Г. А. О закономерностях изменений уровня IL-10 при эндометриозе различной степени распространенности / Г. А. Афанасьева, Е. Ю. Чеснокова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 5-4(36). – С. 46-47. – EDN RXSIRC.

6. Белкин, А.А. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реаниматологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов / А.А. Белкин, А.М. Алашеев, В.А. Белкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. — 2022. — № 2. — С. 7-40. — DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-7-40.

7. Богачева, Н. В. Иммунологические показатели риска развития гнойно-септических осложнений после кесарева сечения / Н. В. Богачева, Д. В. Старикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 4. – С. 73-78. – DOI 10.14427/jipai.2023.4.73. – EDN TVULUR.

8. Богачева, Н. В., Старикова, Д. В. Способ определения степени тяжести состояния пациенток по балльной оценке иммунологических показателей : пат. 2828589 C2 Российская Федерация : МПК G01N 33/68, G01N 33/49. — № 2024107941 ; заявл. 27.03.2024 ; опубл. 14.10.2024. – EDN NGFRTT.

9. Богов А.А. Восстановление повреждённого плечевого сплетения при помощи клеток стромально-васкулярной фракции аутожировой ткани / А.А. (мл.) Богов, И.Ф. Ахтямов, В.И. Данилов [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – Т.13, №1. – С. 56–63. https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.CLIN.3

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

10. Бонь Е.И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы / Е.И. Бонь // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого – 2021. – №1. – С. 6–14. https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).6-14

11. Гарелик Е.И. Операции на периферических нервах с применением микрохирургической техники : учебное пособие / Е.И. Гарелик, М.Ш. Агаханов, М. А. Махачева [и др.]. – М. : ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

12. Гоманова, Л.И. Септический шок: перспективные методы диагностики и лечения на основе иммунопатогенеза / Л.И. Гоманова // Медицинская иммунология. — 2020. — Т. 22, № 3. — С. 459-472. — DOI: 10.15789/1563-0625-SSP-1862.

13. Доброхотова, Ю.Э. Возможности профилактики инфекционных осложнений при выполнении малых хирургических вмешательств в гинекологии / Ю. Э. Доброхотова, С. А. Хлынова, С. Б. Керчелаева [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — Т. 6, № 3. — С. 270-275. — DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-9. – EDN KLOJUV.

14. Доброхотова, Ю.Э. Профилактика инфекционных осложнений после операции по поводу пролапса гениталий / Ю. Э. Доброхотова, И. А. Лапина, А. Г. Тян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2024. — № 4. — С. 139-147. — DOI: 10.18565/aig.2024.70. – EDN PUJRFH.

15. Доценко, Ю.М. Послеоперационные инфекционные осложнения в абдоминальной хирургии: микробиологические аспекты / Ю.М. Доценко, А.В. Белов, Г.С. Смирнова // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2020. - № 1(45). - С. 56-63.

16. Дюсембеков Е.К. Ятрогенные повреждения периферических нервов в нейрохирургической клинике / Е.К. Дюсембеков, А.Р. Халимов, И.Т. Курмаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – №3. – С. 131–135. https://doi.org/10.53065/kaznmu.2021.40.25.025

17. Зайцева, Н. С. Характеристика цитокинового дисбаланса при хронических коморбидных стресс-индуцированных расстройствах у комбатантов в отдаленном периоде наблюдения / Н. С. Зайцева, Л. П. Сизякина // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 3. – С. 326-332. – DOI 10.33029/0206-4952-2023-44-3-326-332. – EDN PXJGAW..

18. Захарова Ф. М. Нейрональный белок GAP-43 в ранних эмбрионах мыши / Ф. М. Захарова, Н. А. Яговкина, В. В. Захаров. – DOI 10.17816/MAJ631471. – Текст : электронный // Медицинский академический журнал. – 2024. – Т. 24. – № 3. – С. 78–86. – URL: https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/631471/ru_RU

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

19. Карагяур М.Н. Современные подходы к регенерации периферических нервов после травмы: перспективы генной и клеточной терапии / М.Н. Карагяур, П.И. Макаревич, Е.К. Шевченко [и др.] // Гены и клетки. – 2017. – Т.12, №1. – С. 6–14. https://doi.org/10.23868/201703001

20. Кибербезопасность в здравоохранении: Диагностирование рисков и поиск решений

21. Кибербезопасность в здравоохранении: протокол публикации 2025 г.

22. Ковальчук Д. В. Реактивные изменения периферических нервов при механическом повреждении / Д. В. Ковальчук, О. Е. Миргородская. – Текст : электронный // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40, № S1-3. – С. 145–147. – URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45590893

23. Коненков, В.И. Возрастная и половая динамика структуры цитокиновых генных сетей населения России / В. И. Коненков, В. Ф. Прокофьев, А. В. Шевченко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 9. – С. 15-21. – EDN RDCVMJ.

24. Коробков, Н. А. Связь послеродовой инфекции с соматической патологией родильницы: сравнительный анализ индексов коморбидности / Н. А. Коробков, Н. В. Бакулина, М. А. Репина // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 6. – С. 76-83. – DOI: 10.18565/pharmateca.2021.6.76-83. – EDN XPNYLM.

25. Кунгурцева, Е.А. Особенности микробного пейзажа при абдоминальных операциях / Е.А. Кунгурцева, Д.И. Сергеева, С.В. Петров // Антибиотики и химиотерапия. - 2022. - Т. 67, № 3-4. - С. 42-49.

26. Кытикова О. Ю. Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением / О. Ю. Кытикова, Т. П. Новогородцева, М. В. Антонюк [и др.]. – DOI 10.20538/1682-0363. – Текст : электронный // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 158–167. – URL: https://bulletin.ssmu.ru/jour/article/view/4289

27. Лила А.М. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска / А.М. Лила, О.А. Громова, И.Ю. Торшин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т.9, №3. – С. 88–97. http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97

28. Масгутов Р.Ф. Современные тенденции лечения повреждений периферических нервов / Р.Ф. Масгутов, А.А. Ризванов, А.А. Богов (Мл.) [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – №1–2. – С. 99–102.

29. Методические рекомендации ФСТЭК для здравоохранения (https://www.fstec.ru)

30. Морозова А. А. Особенности белкового состава миелиновой оболочки и осевых цилиндров аксонов периферического нерва в норме и при повреждении / А. А. Морозова, С. И. Пиняев, Э. С. Ревина. – Текст :

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

электронный // XLIV Огарёвские чтения : материалы научной конференции : в 3 ч. / А. А. Морозова. – Саранск, 2016. – Ч. 2. – С. 206–211. – URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26380379 (дата обращения: 19.04.2025).

31. Морозова А. А. Особенности белкового состава миелиновой оболочки и осевых цилиндров аксонов периферического нерва в норме и при повреждении / А. А. Морозова, С. И. Пиняев, Э. С. Ревина. – Текст : электронный // XLIV Огарёвские чтения : материалы научной конференции : в 3 ч. / А. А. Морозова. – Саранск, 2016. – Ч. 2. – С. 206–211. – URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26380379

32. Муртазина А. Ф. Современные клиникогенетические представления об аутосомно-рецессивных наследственных периферических нейропатиях / А. Ф. Муртазина, О. А. Щагина, С. С. Никитин [и др.]. – DOI 10.25692/ACEN.2019.1.7. – Текст : электронный // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 55–69. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-klinikogeneticheskie-predstavleniya-ob-autosomnoretsessivnyh-nasledstvennyh-perifericheskih-neyropatiyah

33. Наумов, А.В. Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 40-47. – DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-3-40-47. – EDN VIQAYE.

34. Невежкина, Т.А. Изменение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин с папилломавирусной инфекцией до и после терапии / Т. А. Невежкина, Е. В. Маркелова, С. В. Кныш [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 241-253. – DOI 10.22138/2500-0918-2022-19-3-241-253. – EDN MBVEGW.

35. Невидимова, Т.И. Цитокиновый профиль и антитела к нейромедиаторам при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости у женщин / Т. И. Невидимова, Л. А. Ветрилэ, Т. В. Давыдова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 3. – С. 5-11. – DOI 10.25557/0031-2991.2020.03.5-11. – EDN WMIZBQ.

36. Нехрикова, С.В. Обследование и лечение пациентов с хроническими послеоперационными ранами анального канала и промежности / С.В. Нехрикова, М.А. Сухина, О.А. Майновская [и др.] // Колопроктология. – 2022. Т. 21, №1. С. 89-98. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-89-98.

37. Нечипуренко Н.И. Механизмы нейропатической боли / Н.И. Нечипуренко // Медицинские новости – 2012. – №3. – С. 6–10.

38. Ништ А. Ю. Морфологические основы восстановления двигательной иннервации при травмах периферических нервов / А. Ю. Ништ, В. С.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Чирский, Н. Ф. Фомин. – DOI 10.18499/2225-7357-2019-8-4-66-73. – Текст : электронный // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 66–73. – URL: https://anatomy.elpub.ru/jour/article/view/1004

39. Омарпашаева, М. И. Состояние цитокинового профиля у женщин после прерывания несостоявшегося выкидыша и в динамике восстановительного лечения / М. И. Омарпашаева // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2018. – № 3. – С. 11-15. – DOI 10.24411/2587-4926-2018-10030. – EDN MUWWRY.

40. Отчет ФСТЭК за 2023 год (https://www.fstec.ru)

41. Паршина, Д.С. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в России: результаты многоцентрового исследования / Д.С. Паршина, Р.С. Козлов, А.В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2019. - Т. 21, № 2. - С. 156-167.

42. Петрова Е. С. Изучение регенерирующих нервных волокон седалищного нерва крысы с помощью иммуно-гистохимического выявления бета-тубулина III / Е. С. Петрова, Е. А. Колос. – Текст : электронный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2018. – № 4. – С. 16–18. – URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35361604

43. Петрова Е. С. Морфологическое исследование процессов валлеровской дегенерации в седалищном нерве крысы после механического повреждения / Е. С. Петрова, Е. А. Колос. – DOI 10.31088/CEM2023.12.4.62-70. – Текст : электронный // Клиническая экспериментальная морфология. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 62–70. – URL: http://cem-journal.ru/index.php/cem/article/view/240

44. Плужникова, Т. А. Оценка эффективности цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями / Т. А. Плужникова, Е. А. Алябьева, И. В. Самарская // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 2. – С. 88-94. – DOI 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94. – EDN EFCROC.

45. Постникова Л. А. Исследование особенностей структуры, локализации и экспрессии нативно-развернутого белка GAP-43 в ооцитах и ранних эмбрионах мыши / Л. А. Постникова, В. В. Захаров, Ф. М. Захарова. – Текст : электронный // Openscience 2018 : Сборник научных трудов V ежегодного Всероссийского молодежного научного форума / Л. А. Постникова. – Гатчина, 2018. – С. 26. – URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37088516

46. Ревин В. В. Исследование влияния различных физиологически активных веществ на изменение липидного состава и фосфолипазной активности поврежденных соматических нервов / В. В. Ревин, М. В. Парчайкина,

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Е. В. Чудайкина [и др.]. – DOI 10.18500/1816-9775-2024-24-4-448-460. – Текст : электронный // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2024. – Т. 4, № 4. – С. 448–460. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vliyaniya-razlichnyh-fiziologicheski-aktivnyh-veschestv-na-izmenenie-lipidnogo-sostava-i-fosfolipaznoy-aktivnosti

47. Реестр российского ПО (https://reestr.minsvyaz.ru)

48. Рекомендации СБ РФ по защите медучреждений (https://scr.gov.ru)

49. Сергеева, Д.И. Микробиом кожи и его роль в послеоперационных инфекционных осложнениях/ Д.И. Сергеева, Е.А. Кунгурцева, О.Н. Иванова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2021. - № 5. - С. 78-85. DOI: 10.17116/hirurgia202105178.

50. Серикбаева Е.Н. Судебно-медицинские вопросы травматических повреждений периферических нервов и их диагностики / Е.Н. Серикбаева, В.Д. Осипов, Ф.А. Галицкий // Клиническая медицина – 2022. – №1. – С. 229–238. https://doi.org/10.54500/2790-1203.S1.2022.229-238

51. Стяжкина, С.Н. Роль коморбидной патологии с учетом диспластического синдрома в практике хирурга и гинеколога / С. Н. Стяжкина, Т. Е. Чернышова, А. Ю. Михайлов [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31, № 1. – С. 14-19. – EDN RXXDNF.

52. Ткаченко, Л.В. Оценка цитокинового статуса у пациенток с хроническим эндометритом в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Н. А. Жаркин [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 762-768. – DOI 10.15789/2220-7619-AOC-1357. – EDN HRWVUD.

53. Тутуров А.О. Перспективы развития технологий восстановления протяженных дефектов нервов с помощью кондуитов / А.О. Тутуров, С.М. Сергеев // Политравма. – 2019. – №2. – С. 95–101.

54. Фоминова У. Н. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами / У. Н. Фоминова, О. И. Гурина, И. И. Шепелева [и др.]. – Текст : электронный // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 4. – С. 64–72. – URL: https://cyberleninka.ru/article/n/neyrotroficheskiy-faktor-golovnogo-mozga-struktura-i-vzaimodeystvie-s-retseptorami

55. Холиков К.Б. Вспомогательные клетки нервной ткани и действия периферических нервов в Шванновском клетке / К.Б. Холиков // Science and Education. – 2024. – Т.5, №12.

56. ООО "НТЦ ЕВРААС" Кибербезопасность в здравоохранении

57. Adamczak R., Ukleja-Sokołowska N., Lis K. et al. Concentrations of matrix metallopeptidase 9, interleukin 4, and interleukin 8 in follicular fluid, and the

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

results of in vitro fertilization // J Int Med Res. — 2022. — Vol. 50, № 9. — P. 3000605221125641. — DOI: 10.1177/03000605221125641.

58. Andreone B.J. Neuronal and vascular interactions / B.J. Andreone, B.Lacoste, C. Gu // Annual review of neuroscience. – 2015. – V.38, №1. – P.25–46. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033835

59. Boomsma C.M., Kavelaars A., Eijkemans M.J.C. et al. Cytokine profiling in endometrial secretions: a non-invasive window on endometrial receptivity // Reprod Biomed Online. — 2009. — Vol. 18, № 1. — P. 85-94. — DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60429-4.

60. Bose S. Matrix Stiffness Modulates Mechanical Interactions and Promotes Contact between Motile Cells / S. Bose, K. Dasbiswas, A. Gopinath // Biomedicines. – 2021. – V.9, №4. – P.4–28. https://doi.org/10.3390/biomedicines9040428

61. Carvalho C.R. Gellan Gum-based luminal fillers for peripheral nerve regeneration: an in vivo study in the rat sciatic nerve repair model / C.R. Carvalho, S. Wrobel, C. Meyer [et al.] // Biomaterials science. – 2018. – V.6, №5. – P.1059–1075. https://doi.org/10.1039/C7BM01101F

62. Carvalho C.R. Modern Trends for Peripheral Nerve Repair and Regeneration: Beyond the Hollow Nerve Guidance Conduit / C.R. Carvalho, J.M. Oliveira, R.L. Reis // Frontiers in Bioengeenering and Biotechnology. – 2019. – V.7. – P.1–30. https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00337

63. Chen Y. H. Novel mutation in the periaxin gene causal to Charcot-Marie-Tooth disease type 4F / Y. H. Chen, H. Zhang, L. B. Meng [et al.]. – DOI 10.1177/0300060519862064. – Text : electronic // Journal of International Medical Research. – 2020. – Vol. 48, № 2. – P. 1–7. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426691/

64. Cholkeri-Singh A., Sasaki K.J. Hysteroscopy safety // Curr Opin Obstet Gynecol. — 2016. — Vol. 28, № 4. — P. 250-254. — DOI: 10.1097/GCO.0000000000000289.

65. Direder M. Schwann cells contribute to keloid formation / M. Direder, T. Weiss, D. Copic [et al.] // Matrix Biology. – 2022. – V.108. – P.55–76. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2022.03.001

66. Dya G. A. IGF-Binding Proteins and Their Proteolysis as a Mechanism of Regulated IGF Release in the Nervous Tissue / G. A. Dya, O. I. Klychnikov, D. A. Adasheva [et al.]. – DOI 10.1134/S0006297923140079. – Text : electronic // Biochemistry (Mosc). – 2023. – Vol. 88, № 1. – P. 105–122. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37069117/

67. Gavioli E. The History of Nerve Growth Factor: From Molecule to Drug / E. Gavioli, F. Mantelli, M. C. Cesta [et al.]. – DOI 10.3390/biom14060635. – Text : electronic // Biomolecules. – 2024. – Vol. 14, № 6. – P. 635. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38927039/

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

68. Hausott B. Membrane turnover and receptor trafficking in regenerating axons / B. Hausott, L. Klimaschewski // European Journal of Neuroscience. – 2016. – V.43, №3. – P.309–317. https://doi.org/10.1111/ejn.13025

69. Hausott B. Promotion of Peripheral Nerve Regeneration by Stimulation of the Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) Pathway / B. Hausott, L. Klimaschewski. – DOI 10.1002/ar.24126. – Текст : электронный // Anat Rec (Hoboken). – 2019. – Vol. 302, № 8. – P. 1261–1267. – URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6767477/

70. Hernández-Del Caño C. Neurotrophins and Their Receptors: BDNF's Role in GABAergic Neurodevelopment and Disease / C. Hernández-Del Caño, N. Varela-Andrés, A. Cebrián-León [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25158312. – Текст : электронный // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, №15. – P. 1–21. – URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/25/15/8312

71. Huang Y. Dual-layer conduit containing VEGF-A–Transfected Schwann cells promotes peripheral nerve regeneration via angiogenesis / Y. Huang, K. Ye, A. He [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2024. – V.180. – P.323–336. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.03.029

72. Ibáñez C. F. RET-independent signaling by GDNF ligands and GFRα receptors / C. F. Ibáñez, G. Paratcha, F. Ledda. – DOI 10.1007/s00441-020-03261-2. – Текст : электронный // Cell Tissue Res. – 2020. – Vol. 382, № 1. – P. 71–82. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737575/

73. Ida, Yoshino, Yasuda et al. Cytokine dynamics in endometrial tissue // J. Reprod. Immunol. — 2019. — Vol. 135. — P. 1-7. — DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.001.

74. Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S, Azizi G. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. Front Immunol. 2022 Aug 11;13:919973. doi: 10.3389/fimmu.2022.919973. PMID: 36032110; PMCID: PMC9410767.

75. Jain M., Samokhodskaya L., Mladova E., Panina O. Mucosal biomarkers for endometrial receptivity: A promising yet underexplored aspect of reproductive medicine // Syst Biol Reprod Med. — 2022. — Vol. 68, № 1. — P. 13-24. — DOI: 10.1080/19396368.2021.1985186.

76. Keddie S. Peripherin is a biomarker of axonal damage in peripheral nervous system disease / S. Keddie, D. Smyth, R. Y. S. Keh [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awad234. – Text : electronic // Brain. – 2023. – Vol. 146, № 11. – P. 4562–4573. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37435933/

77. Khadem N., Mansoori M., Attaran M. et al. Association of IL-1 and TNF-α levels in endometrial secretion and success of embryo transfer in IVF/ICSI cycles // Int J Fertil Steril. — 2019. — Vol. 13, № 3. — P. 236-239.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

78. Khan M. Z. The signaling landscape of insulin-like growth factor 1 / M. Z. Khan, J. L. Zugaza, I. Torres Aleman. – DOI 10.1016/j.jbc.2024.108047. – Text : electronic // J. Biol. Chem. – 2025. – Vol. 301, № 1. – P. 108047. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925824025493

79. Ledee-Bataille N., Lapree-Delage G., Taupin J.L. et al. Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation // Human Reproduction. — 2004. — Vol. 19, № 4. — P. 696-703. — DOI: [10.1093/humrep/deh140.

80. Liu B. Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair / B. Liu, W. Xin, J. R. Tan [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.1910292116. – Text : electronic // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – Vol. 116, № 44. – P. 22347–22352. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31611410/

81. Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K. et al. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification // Adv Sci (Weinh). — 2021. — Vol. 8, № 15. — P. e2004433. — DOI: 10.1002/advs.202004433.

82. Massimiani M., Lacconi V., La Civita F. et al. Molecular signaling regulating endometrium-blastocyst crosstalk // Int J Mol Sci. — 2020. — Vol. 21, № 1. — P. 1.

83. Moreau F. Interaction of a viral insulin-like peptide with the IGF-1 receptor produces a natural antagonist / F. Moreau, N. S. Kirk, F. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-022-34391-6. – Text : electronic // Nat Commun. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 6700. – URL: https://www.nature.com/articles/s41467-022-34391-6 Werner H. The IGF1 signaling pathway: From basic concepts to therapeutic opportunities / H. Werner. – DOI 10.3390/ijms241914882. – Text : electronic // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 19. – P. 14882. – URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/19/14882

84. Newbern J. M. Specific functions for ERK/MAPK signaling during PNS development / J. M. Newbern, X. Li, S. E. Shoemaker [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuron.2010.12.003. – Text : electronic // Neuron. – 2011. – Vol. 69, № 1. – P. 91–105. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220101/

85. Palasz E. Glia-Neurotrophic Factor Relationships: Possible Role in Pathobiology of Neuroinflammation-Related Brain Disorders / E. Palasz, A. Wilkaniec, L. Stanaszek [et al.]. – DOI 10.3390/ijms24076321. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 7. – P. 6321. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37047292/

86. Pfister L.A. Nerve conduits and growth factor delivery in peripheral nerve repair / L.A. Pfister, M. Papaloïzos, H.P. Merkle [et al.] // Journal of the Peripheral Nervous System. – 2020. – V.12, №2. – P.65–82. https://doi.org/10.3390/biomedicines9040428

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

87. Raasakka A. How Does Protein Zero Assemble Compact Myelin? / A. Raasakka, P. Kursula. – DOI 10.3390/cells9081832. – Text : electronic // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 1832. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32759708/

88. Rasulić L. Peripheral nerve surgery: the road less traveled / L. Rasulić. – DOI 10.1007/s00701-018-3569-x. – Text : electronic // Acta Neurochir (Wien). – 2018. – Vol. 160, № 8. – P. 1587–1589. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29796713/

89. Rodemer W. Mechanisms of axon elongation following CNS injury: what is happening at the axon tip? / W. Rodemer, G. Gallo, M.E. Selzer // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2020. – V.14. – P.177. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00177

90. Romano R. Role of the Intermediate Filament Protein Peripherin in Health and Disease / R. Romano, V. S. Del Fiore, C. Bucci. – DOI 10.3390/ijms232315416. – Text : electronic // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 15416. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36499746/

91. Sivro A., Lajoie J., Kimani J. et al. Age and menopause affect the expression of specific cytokines/chemokines in plasma and cervical lavage samples from female sex workers in Nairobi, Kenya // Immun Ageing. — 2013. — Vol. 10. — P. 42. — DOI: 10.1186/1742-4933-10-42.

92. Smeltz R.B., Chen J., Shevach E.M. Th1/Th2 Cytokine Balance in Autoimmunity // The Journal of Immunology. — 2001. — Vol. 166, № 3. — P. 1802–1810. — DOI: [10.4049/jimmunol.166.3.1802.

93. Takahashi M. RET receptor signaling: Function in development, metabolic disease, and cancer / M. Takahashi. – DOI 10.2183/pjab.98.008. – Text : electronic // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. – 2022. – Vol. 98, № 3. – P. 112–125. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35283407 (дата обращения: 24.04.2025).

94. Uz M. Development of multifunctional films for peripheral nerve regeneration / M. Uz, A.D. Sharma, P. Adhikari [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2017. – V.56. – P.141–152. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.09.039

95. Wan T. Growth factors: Bioactive macromolecular drugs for peripheral nerve injury treatment – Molecular mechanisms and delivery platforms / T. Wan, F. S. Zhang, M. Y. Qin [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopha.2023.116024. – Text : electronic // Biomed Pharmacother. – 2024. – Vol. 170. – P. 116024. – URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222301822X

96. Wang C. S. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders / C. S. Wang, E. T. Kavalali, L. M. Monteggia. – DOI

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

10.1016/j.cell.2021.12.003. – Text : electronic // Cell. – 2022. – Vol. 185, № 1. – P. 62–76. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34963057/

97. Wang W., Vilella F., Alama P. et al. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle // Nat Med. — 2020. — Vol. 26, № 10. — P. 1644-1653. — DOI: 10.1038/s41591-020-1040-z.

98. Wang Y. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury / Y. Wang, J. Liang, B. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/j.lfs.2023.122282. – Text : electronic // Life Sciences. – 2024. – Vol. 336. – P. 122–282. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38008209/

99. Widder K. Myelin basic protein (MBP) charge variants show different sphingomyelin-mediated interactions with myelin-like lipid monolayers / K. Widder, G. Harauz, D. Hinderberger. – DOI 10.1016/j.bbamem.2019.183077. – Text : electronic // Biochimica et Biophysica Acta Biomembranes. – 2020. – Vol. 1862, № 2. – P. 183077. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805269/

100. Xia Z.F., Wu G.S. Role of cytokines in sepsis and its current situation of clinical application // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. — 2019. — Vol. 35, № 1. — P. 3-7. — DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.01.002.

101. Yagami T. Pathophysiological Roles of Cyclooxygenases and Prostaglandins in the Central Nervous System / T. Yagami, H. Koma, Y. Yamamoto // Molecular neurobiology. – 2016. – V.53, №7. – P.4754–4771. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9355-3

102. Zha K. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: Impact on potential therapies / K. Zha, Y. Yang, G. Tian [et al.]. – DOI 10.1002/sctm.20-0290. – Text : electronic // Stem Cells Transl Med. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1008–1020. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33586908/

103. Zhen X., Lundborg C.S., Sun X. et al. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review // Antimicrob Resist Infect Control. — 2019. — Vol. 8. — P. 137. — DOI: 10.1186/s13756-019-0590-7.

НОО «Профессиональная наука» использует Creative Commons Attribution (CC BY 4.0): лицензию на опубликованные материалы - https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru|

Сведения об авторах

Богачёва Елена Васильевна	к.ф.-м.н., доцент кафедры управления в здравоохранении. ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Богачева Наталья Викторовна	д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Булдакова Екатерина Александровна	Студент 5 курса специальности Медикобиохимики ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Гладских Наталья Александровна	к.т.н., доцент кафедры экономической безопасности и финансового мониторинга ВГУИТ
Жук Алена Витальевна	Студентка 6 курса лечебного факультета группы Л-616 Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко
Корнеева Елизавета Евгеньевна	Студент 5 курса специальности Медикобиохимики ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Парчайкина Марина Владимировна	и.о. заведующего кафедрой биотехнологии и биохимии, доцент/кандидат биологических наук. ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»
Ревин Виктор Васильевич	декан факультета биотехнологии и биологии, профессор/доктор биологических наук. ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»
Ревина Эльвира Сергеевна	доцент кафедры биотехнологии и биохимии, доцент/кандидат медицинских наук. ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»
Садовникова Елизавета Сергеевна	Студент. ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»
Смертина Марина Леонидовна	аспирант кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; акушер-гинеколог. КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница»
Хасаншина Зулейха Рамилевна	соискатель кафедры микробиологии и вирусологии. ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; эмбриолог медицинского центра «За Рождение»
Чудайкина Елена Викторовна	преподаватель кафедры биотехнологии и биохимии. ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

Электронное научное издание

сетевого распространения

ИННОВАЦИОННЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ МЕТОДЫ В БИОМЕДИЦИНСКИХ И ЕСТЕСТВЕННОНАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

КОЛЛЕКТИВНАЯ МОНОГРАФИЯ

По вопросам и замечаниям к изданию, а также предложениям к сотрудничеству обращаться по электронной почте mail@scipro.ru

Подготовлено с авторских оригиналов

ISBN 978-5-908003-06-3

Усл. печ. л. 4.5
Объем издания 5.3 MB
Оформление электронного издания: НОО
Профессиональная наука, mail@scipro.ru
Дата размещения: 15.07.2025 г.
URL: http://scipro.ru/conf/monograph_250625.pdf.