



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.014>
УДК 557.1:[591.2+616.1/9]



Балаева-Тихомирова О.М.✉, Данченко Е.О., Пинчук П.Ю., Чиркин А.А.
Витебский государственный университет имени П.М. Машерова, Витебск, Беларусь

Биохимические синдромы при устойчивых нарушениях основных видов обмена веществ и экстремальных проявлениях отдельных форм соматической патологии: методологические аспекты их моделирования (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Чиркин А.А., Данченко Е.О.; концепция и дизайн исследования, подбор материала, обработка, написание текста – Балаева-Тихомирова О.М., Пинчук П.Ю.

Подана: 20.08.2025

Принята: 03.03.2026

Контакты: olgabal.tih@gmail.com

Резюме

Патогенез заболеваний, как и особенности их клинического проявления, во многом характеризуются определенными биохимическими синдромами с возможным развитием модификаций лабораторных показателей по мере усугубления тяжести течения патологических процессов.

К настоящему времени известны экспериментальные подходы к исследованию распространенных заболеваний, базирующихся на использовании модельных организмов с учетом этических правил работы с лабораторными животными, прежде всего млекопитающими, и другими, менее высокоорганизованными организмами. На основе анализа данных литературы и результатов собственных многолетних исследований выделены и описаны типичные биохимические синдромы, характерные для заболеваний, а также показано развитие биохимических изменений по пути к формированию экстремальных форм патологий, в том числе при моделировании этих состояний у различных животных.

Впервые проведен комплексный анализ гомологии и сходства более 200 ферментов в ряду: беспозвоночные, млекопитающие, человек – как способ отбора модельных организмов для доклинических исследований.

Показано, что патогенез многих заболеваний включает в себя специфические биохимические синдромы, по развитию которых можно либо судить о благоприятном течении заболеваний, либо прогнозировать их переход в группу экстремальных форм патологии. Высказано представление о том, что на основе оценки гомологии и сходства ключевых ферментов углеводного, липидного, белкового и других видов обмена веществ может строиться отбор модельных организмов и их структурных компонентов (каковыми являются органы, ткани, клетки, жидкости внутренней среды организма) для изучения биохимических основ заболеваний и перехода их в угрожающие здоровью и жизни экстремальные патологии.

Ключевые слова: биохимические синдромы, экстремальные формы патологии, биохимические тесты, биохимическая характеристика здорового организма и форм патологии, моделирование патологических процессов, сравнительная энзимология

Balaeva-Tikhomirova O.✉, Danchenko E., Pinchuk P., Chirkin A.
Vitebsk State University named after P.M. Masherov, Vitebsk, Belarus

Biochemical Syndromes in Stable Disorders of the Main Types of Metabolism and Extreme Manifestations of Certain Forms of Somatic Pathology: Methodological Aspects of their Modeling (a Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing – Chirkin A., Danchenko E.; study concept and design, material selection, processing, text writing – Balaeva-Tikhomirova O., Pinchuk P.

Submitted: 20.08.2025

Accepted: 03.03.2026

Contacts: olgabal.tih@gmail.com

Abstract

The pathogenesis of diseases, as well as features of their clinical manifestations, are largely characterized by specific biochemical syndromes with potential modifications in laboratory parameters as the severity of pathological processes worsens.

To date, experimental approaches to investigating common diseases are known, based on the use of model organisms in accordance with ethical guidelines for working with laboratory animals, primarily mammals, and other, less highly organized organisms. Based on an analysis of the literature and the results of own long-term investigations, typical biochemical syndromes characteristic to diseases are identified and described; the progression of biochemical changes leading to extreme forms of pathology is also demonstrated, including through the modeling of these conditions in various animals. For the first time, a comprehensive analysis of homology and similarity among more than 200 enzymes in a series of invertebrates, mammals, and humans was conducted as a way for selecting model organisms for preclinical studies.

It was shown that the pathogenesis of many diseases involved specific biochemical syndromes, the progression of which can either indicate a favorable course of the disease or predict its transition to extreme forms of pathology.

It was suggested that, basing on an evaluation of homology and similarity of key enzymes involved in carbohydrate, lipid, protein, and other metabolic pathways, a selection of model organisms and their structural components (such as organs, tissues, cells, and body fluids) could be carried out to explore biochemical grounds of diseases and their progression into life-threatening extreme pathologies.

Keywords: biochemical syndromes, extreme forms of pathology, biochemical tests, biochemical characteristics of healthy organism and pathological forms, modeling of pathological processes, comparative enzymology



■ ВВЕДЕНИЕ

Биохимические синдромы, включающие устойчивые изменения показателей обмена веществ, лежат в основе диагностики распространенных заболеваний. На протяжении 30 лет авторы статьи участвовали в установлении и обобщении результатов биохимических исследований у практически здоровых и страдающих отдельными формами патологии представителей населения Республики Беларусь, в том числе ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), воинов-интернационалистов, спортсменов пубертатного возраста, о чем свидетельствует ряд публикаций, включающий справочники, учебные пособия, учебники [1].

По результатам интерпретации клинико-лабораторных исследований была опубликована информация о референтных значениях показателей лабораторных тестов, установленных при обследовании 21 754 жителей северо-восточной области Республики Беларусь. Выбор данного региона был определен тем, что он является типичным по составу почвы, воды, воздуха, флоры и фауны для Республики Беларусь, но оказался наименее пострадавшим от аварии на ЧАЭС [2]. В справочнике «Клинический анализ лабораторных данных» приведены диагностические алгоритмы, предназначенные для оказания помощи врачам при различных клинических ситуациях [3]. На основе результатов этих многолетних клинико-биохимических исследований были отобраны 10 вариантов устойчивых характеристик нарушений обмена веществ, связанных с развитием соматических заболеваний, сведения о которых представлены в данной статье.

Поиск научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском (Web of Science, Scopus, PubMed) языках. Критериями включения информации в статью было наличие данных о результатах рандомизированных контролируемых исследований, в том числе данных доклинических исследований. В результате поиска были выявлены ключевые тренды в исследованиях (2018–2024 гг.) – основные лабораторные критерии, характеризующие устойчивые нарушения отдельных видов обмена веществ. Обращено внимание на комплексность действия стрессоров (диета + токсин, тяжелые металлы + гипоксия и др.). Мультиомиксные подходы были ориентированы на широкое внедрение методов транскриптомики, протеомики, метаболомики и др. в моделировании отдельных форм патологии человека у животных. Судя по данным литературы [3], в последние годы наметился существенный прогресс в моделировании и понимании процессов нарушения обмена веществ на разных уровнях биологической организации – от молекулярных механизмов до целостного организма в его среде обитания. На основе собственных исследований [4, 5] нами выделено 10 типов нарушений обмена веществ.

■ КЛЮЧЕВЫЕ ТИПЫ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ТИПОВ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

1. Нарушения углеводного обмена. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) – наиболее распространенный, характеризуется гипергликемией, инсулинорезистентностью и относительной недостаточностью инсулина.

СД 1-го типа возникает при абсолютном дефиците инсулина (чаще начинается в молодом возрасте, но встречается и у взрослых).

Преддиабет (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) – пограничное состояние с высоким риском развития СД 2-го типа.

Гипогликемия может быть связана с диабетом, инсулиномой, печеночной недостаточностью и др. [6–9].

2. Нарушения липидного (жирового) обмена (дислипидемии). К основным типам дислипидемии относят: гиперхолестеринемию (повышение содержания общего холестерина в крови); гипертриглицеридемию (повышение уровня триглицеридов); дислипопропротеинемию (повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)). Комбинированные дислипидемии устанавливаются при сочетании нескольких перечисленных нарушений. Основная опасность таких нарушений обмена веществ связана с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца, инсульта [10–12].
3. Нарушения белкового обмена. Наблюдается при отрицательном азотистом балансе: регистрируется в ситуациях, когда распад белков превышает их синтез (при тяжелых заболеваниях, ожогах, травмах, голодании). К этому типу нарушения белкового обмена относят врожденные (фенилкетонурия) и приобретенные (например, при развитии печеночной недостаточности и повышении уровня аммиака) патологические состояния [1, 3].
4. Нарушения обмена нуклеиновых кислот (пуринов). Встречается при подагре – повышении уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) с отложением кристаллов уратов в суставах и других тканях [7, 13].
5. Нарушения минерального обмена. Нарушение обмена кальция и фосфора проявляется остеопорозом (снижение минеральной плотности кости) и остеомаляцией (размягчение костей у взрослых). Характеризуются гиперкальциемией (повышение уровня кальция в крови, например при гиперпаратиреозе, метастазах в кости) и гипокальциемией (снижение кальция в крови при гипопаратиреозе, дефиците витамина D) [1, 3].
6. Нарушения обмена натрия, калия, хлора (электролитные нарушения). К ним относятся гипернатриемия/гипонатриемия и гиперкалиемия/гипокалиемия. Эти состояния возникают при заболеваниях почек, сердечной недостаточности, приеме диуретиков, обезвоживании [1, 3].
7. Нарушения обмена железа: железodefицитная анемия (самая распространенная форма патологии) и гемохроматоз (избыточное накопление железа) [1, 3].
8. Метаболический синдром (МС) – комплекс взаимосвязанных метаболических расстройств, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа. Ключевыми компонентами этого состояния являются абдоминальное ожирение (увеличение окружности талии), артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня ХС ЛПВП, гипергликемия (повышенный уровень глюкозы крови натощак или нарушение толерантности к глюкозе). Наличие 3 из 5 перечисленных критериев позволяет диагностировать МС [1, 6, 10].
9. Ожирение – хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме. Является основным фактором риска для многих других метаболических нарушений (СД 2-го типа, дислипидемии) и сердечно-сосудистых заболеваний [10, 13].



10. Нарушения обмена витаминов. Гиповитаминозы (недостаточность витаминов) связаны с нарушениями состава пищи. Гипервитаминозы возникают чаще при избыточном поступлении витаминов, в частности жирорастворимых, например А и D [1, 3].

Описанные нарушения часто взаимосвязаны (например, ожирение, СД 2-го типа, дислипидемия и гипертензия составляют основу МС) и требуют комплексного подхода к диагностике и лечению. Диагноз ставится врачами на основании клинической картины и лабораторных исследований.

Таким образом, на основании выполненных исследований нами были выделены 10 ключевых патологических состояний, каждое из которых имеет свой характерный биохимический профиль, или биохимический синдром (как совокупность биохимических тестов оценки патологии) [1, 3].

■ БИОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

1. Атеросклероз и дислипидемии, обуславливающие кардиометаболический риск. Ключевыми показателями этих синдромов являются: общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды (ТГ), аполипопротеин В (АpoВ), липопротеин (а) – Lp(a). Типичные изменения, свойственные этому синдрому: повышение содержания ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП. АpoВ – интегральный показатель атерогенных частиц. Lp(a) рассматривается как независимый фактор риска. С-реактивный белок (СРБ) является маркером воспаления и повреждения тканей, в том числе связанного с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек.
2. Метаболический синдром. Ключевые показатели: глюкоза крови натощак или гликированный гемоглобин HbA1c, представляющий собой комплекс глюкозы и гемоглобина в эритроцитах. Этот показатель позволяет оценить средний уровень глюкозы в крови за последние 2–3 месяца, что применяется для диагностики сахарного диабета и контроля его лечения. Кроме того, для диагностики этого синдрома имеет значение определение уровня ТГ, ХС ЛПВП, измерение окружности талии и артериального давления (не биохимические показатели, но обязательные критерии). Типичные изменения, характеризующие метаболический синдром: повышение уровня глюкозы (или HbA1c) и ТГ при снижении концентрации ХС ЛПВП. Диагноз ставится при наличии 3 из 5 критериев (включая ожирение и артериальное давление).
3. Сахарный диабет 2-го типа (и преддиабет). Ключевые показатели лабораторных тестов: уровень глюкозы натощак, содержание глюкозы через 2 часа после ПГТТ (перорального глюкозотолерантного теста), концентрация гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина (для оценки резистентности), С-пептида. Типичные изменения: концентрация глюкозы крови натощак $>7,0$ ммоль/л, через 2 ч ПГТТ концентрация глюкозы $>11,1$ ммоль/л, содержание HbA1c $>6,5\%$. При преддиабете фиксируются значения ниже, но выше нормы. Часто сочетается с дислипидемией МС.
4. Печеночный цитолиз (повреждение гепатоцитов). Ключевые показатели лабораторных тестов: уровень активности АЛТ (аланинаминотрансферазы) и АСТ (аспартатаминотрансферазы). Типичные изменения: повышение активности АЛТ и АСТ.

- Соотношение АСТ/АЛТ <1 характерно для вирусных гепатитов, а для алкогольного поражения печени часто >2 . Может повышаться активность ЛДГ (лактатдегидрогеназа) и ГлДГ (глутаматдегидрогеназа).
5. Холестаз (нарушение образования/оттока желчи). Характерные показатели: возрастание активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), прямого (конъюгированного) билирубина, желчных кислот. Типичные изменения: повышение активности ЩФ, ГГТ и содержания прямого билирубина.
 6. Печеночно-клеточная недостаточность (синтетическая дисфункция). Ключевые показатели: тесты определения альбумина, общего белка, активности холинэстеразы (ХЭ), билирубина общего, а также протромбинового времени (ПТВ) и МНО (международное нормализованное отношение). Последние 2 лабораторных показателя используются для оценки свертываемости крови. ПТВ определяет время, необходимое для образования сгустка крови после добавления в образец плазмы тромбoplastина и кальция. МНО является стандартизированным способом представления результатов ПТВ, используемым для контроля терапии антикоагулянтами (варфарин). Типичные изменения при печеночно-клеточной недостаточности: снижение уровня альбумина, общего белка при повышении ПТВ и МНО. Фиксируется низкая коррекция витамином К, снижение активности холинэстеразы и повышение уровня билирубина (прямая + непрямая фракции).
 7. Хроническая болезнь почек (ХБП) / уремия. Ключевые показатели: уровень креатинина сыворотки, мочевины (азот мочевины), скорость клубочковой фильтрации (СКФ, расчетный показатель), калий (K^+), фосфаты (PO_4^{3-}), кальций (Ca^{2+}), паратгормон (ПТГ), общий белок / альбумин (при нефротическом синдроме). Типичными изменениями являются повышение уровней креатинина и мочевины на фоне снижения СКФ, повышение содержания K^+ и фосфатов при снижении Ca^{2+} . Отмечается массивная протеинурия (выше 50 мг/кг/сут или выше 3,5 г/сут), гипопропротеинемия и гипоальбуминемия (менее 20 г/л), гиперлипидемия (уровень холестерина выше 6,5 ммоль/л).
 8. Гипотиреоз. Ключевые лабораторные тесты: уровень ТТГ (тиреотропный гормон), свободного T_4 (тироксин), свободного T_3 (трийодтиронин), креатинкиназы (КК), липидов (ОХС и ХС ЛПНП). Типичные изменения: повышение содержания ТТГ и снижение свободного T_4 ; часто повышена активность креатинкиназы (из-за сниженного метаболизма в мышцах), а также содержание ОХС и ХС ЛПНП.
 9. Гиперкортицизм (синдром Кушинга). Ключевые лабораторные тесты: определение уровня кортизола (суточный ритм, дексаметазоновые тесты), АКТГ, глюкозы (натощак и постпрандиальная). Типичные изменения: нарушение суточного ритма кортизола, повышение содержания кортизола в моче, отсутствие подавления его дексаметазоном. Констатируется повышение уровня глюкозы и снижение концентрации K^+ (гипокалиемический алкалоз).
 10. Диабетический кетоацидоз (ДКА). Ключевые лабораторные тесты: определение уровня глюкозы крови, кетоновых тел в крови и моче (бета-гидроксибутират), pH крови, гидрокарбонат-ионов (HCO_3^-), анионной разницы калия (K^+) и натрия (Na^+). Типичные изменения: концентрация глюкозы $>13,9$ ммоль/л, повышение концентрации кетонов при снижении pH ($<7,3$) и HCO_3^- (<18 ммоль/л) на фоне возрастания анионной разницы. Часто повышена концентрация K^+ в сыворотке (плазме)



крови (несмотря на общий его дефицит) и снижена концентрация Na^+ (осмотический эффект глюкозы).

Для биохимической диагностики заболевания характерны: отсутствие абсолютно специфичных показателей, что требует комплексной оценки клинико-лабораторных данных. Необходимо учитывать «пересечение» метаболических профилей при различных формах патологии; диагностическую значимость наблюдения за показателями в динамике и их последующее сопоставление с клинической картиной, а не разовые измерения. Выделенные 10 биохимических синдромов, охватывающих ключевые патологические изменения метаболизма, характерны для широкого спектра заболеваний, включая тяжелые и экстремальные формы [14–19].

■ ЭВОЛЮЦИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Динамика развития нарушений обмена веществ является ключевой при анализе развития, прогрессирования, взаимосвязи и клинических проявлений. В публикациях [1–3] рассмотрена типичная эволюция 10 биохимических синдромов, которые при развитии биохимических изменений ведут к экстремальным патологиям [1, 3].

1. Метаболический синдром – «стартовая площадка» для многих нарушений обмена веществ, а также для развития экстремальных и обычных форм патологии.

Началом развития является проявление инсулинорезистентности (ИР) как ключевого пускового механизма последующих нарушений. Клетки перестают адекватно реагировать на инсулин.

Ранняя динамика сводится к компенсаторной гиперинсулинемии (повышению уровня инсулина и С-пептида), нарушению липидного обмена (повышенное содержание ТГ на фоне снижения концентрации ХС ЛПВП; увеличение уровня ХС ЛПНП). Активация симпатической нервной системы приводит к повышению артериального давления. Затем следует абдоминальное ожирение (накопление висцерального жира), усиливаются ИР и воспаление (повышен уровень СРБ).

Прогрессирование: постоянная гиперинсулинемия истощает β -клетки поджелудочной железы, что ведет к гипергликемии натощак с последующим нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). В итоге это способствует развитию СД 2-го типа. Исход – прямой путь к атеросклерозу и СД 2-го типа.

2. Сахарный диабет 2-го типа. При его развитии происходит эскалация углеводных и липидных нарушений. Началом формирования является становление метаболического синдрома. ИР + прогрессирующая дисфункция β -клеток ведут к существенному повышению уровня глюкозы натощак и постпрандиально, т. е. после еды (следствие – повышение HbA1c).

Липидные нарушения: повышение уровня ТГ, снижение ХС ЛПВП и появление мелких плотных ЛПНП (дислипидемия атерогенного типа).

Поздние осложнения могут быть 2 типов. Во-первых, микрососудистые: гипергликемия → гликирование белков, оксидативный стресс → повреждение эндотелия → диабетическая нефропатия (альбуминурия, повышение уровня креатинина и уменьшение СКФ), ретинопатия, нейропатия. Во-вторых, макрососудистые: ускорение развития атеросклероза → ИБС, инсульт, развитие хронической почечной недостаточности. Острое осложнение: при декомпенсации, стрессе, инфекции → риск диабетического кетоацидоза (ДКА) или гиперосмолярного состояния.

3. Атеросклероз и дислипидемии. Начало развития синдрома сопровождается дислипидемией (повышением уровня ХС ЛПНП, ТГ, ApoB, Lp(a) и снижением ХС ЛПВП) + эндотелиальной дисфункцией (часто на фоне ИР, МС, курения, гипертонии).

Ранняя динамика: проникновение и модификация ХС ЛПНП в сосудах → захват макрофагами → образование пенистых клеток → формирование жировых полосок (начальное поражение); повышение уровня СРБ (воспаление).

Прогрессирование: рост фиброзной бляшки.

Нестабильность бляшки (воспаление, истончение покрывки) → риск разрыва.

Клинические проявления: стабильная стенокардия и ХИМ (хроническая ишемическая болезнь сердца). Дальнейшее развитие → острый коронарный синдром (при разрыве бляшки и тромбозе), инсульт, ишемия конечностей. Факторы ускорения: МС, СД 2-го типа (гипергликемия повреждает эндотелий), гипертония (механическое повреждение), курение, ХБП (хроническая болезнь почек).

4. Печеночный цитолиз – острое или хроническое повреждение печени.

Начало: воздействие повреждающего фактора (вирус, алкоголь, токсины, жир при неалкогольной жировой болезни печени – НАЖБП (неалкогольная жировая болезнь печени), лекарства, ишемия).

Острая фаза: быстрое высвобождение ферментов из поврежденных гепатоцитов, ведущее к резкому повышению активности АЛТ>АСТ (при вирусных гепатитах, токسينах) или повышению активности АСТ>АЛТ (при алкогольном поражении) и активности ЛДГ.

Хроническая фаза: умеренно повышено отношение АЛТ/АСТ. Развивается хроническое воспаление печени (гепатит, НАСГ). Прогрессирование ведет к фиброзу (оценивается эластографией или биопсией) и печеночно-клеточной недостаточности. При тяжелом повреждении печени отмечаются: массивный некроз → острая печеночная недостаточность (высокие значения билирубина и МНО, снижение концентрации альбумина).

5. Холестаз – нарушение оттока желчи.

Начало: обструкция протоков (камень, стриктура пищевода, опухоль) или внутрипеченочное нарушение секреции (влияние лекарств, аутоиммунные заболевания ПБЦ – первичный билиарный цирроз, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, гепатит).

Ранняя динамика: характеризуется повышением активности ЩФ (особенно его печеночного изофермента) и ГГТ – наиболее чувствительные маркеры. Накопление компонентов желчи в гепатоцитах → вторичное повреждение клеток (может увеличиваться отношение АЛТ/АСТ).

Прогрессирование: повышение уровня прямого билирубина и развитие желтухи.

Накопление желчных кислот вызывает кожный зуд. Холестаз сказывается на нарушении всасывания жиров и жирорастворимых витаминов (А, D, E, K).

Долгосрочные последствия дефицита витамина К ведут к повышению величин МНО (несмотря на сохранную синтетическую функцию печени). Дефицит витамина D запускает процессы остеопороза/остеопении. Билиарный цирроз при длительном течении ведет к печеночно-клеточной недостаточности.

6. Печеночно-клеточная недостаточность – финальная стадия хронического поражения печени. Динамика: прогрессирующая потеря функционирующих гепатоцитов (цирроз, гепатит). Биохимические маркеры: снижение уровня альбумина

(длительный процесс, полураспад ~20 суток). Повышение величин ПТВ и МНО (нарушение синтеза факторов свертывания) – быстро реагирующие маркеры. Отмечается повышение содержания общего билирубина. Уровень гликемии понижен (нарушение гликогенеза/глюконеогенеза). Увеличена концентрация амиака (нарушение цикла мочевины), что ведет к печеночной энцефалопатии. В результате развивается терминальная печеночная недостаточность, портальная гипертензия, гепаторенальный синдром.

7. Хроническая болезнь почек (ХБП).

Начало: повреждение почек (сахарный диабет, артериальная гипертензия, гломерулонефриты и др.) ведет к снижению СКФ. Ранние стадии (1–3): компенсация, повышены креатинин и мочевины. Возможна микроальбуминурия/протеинурия.

Прогрессирование (стадии 4–5): накопление азотистых шлаков с существенным повышением содержания креатинина и мочевины. Электролитные нарушения связаны с умеренным повышением уровня калия (гиперкалиемия), фосфатов (гиперфосфатемия) и снижением кальция (гипокальциемия). Минерально-костные нарушения: повышение содержания ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз) ведет к почечной остеодистрофии. Развивается анемия из-за снижения эритропоэтина, что ведет к падению уровня гемоглобина. Отмечается нарушение кислотно-основного состояния: возникает метаболический ацидоз из-за снижения уровня бикарбонатов. Постепенно нарастает дислипидемия за счет повышения уровней ТГ, ХС (особенно при нефротическом синдроме). В результате развивается терминальная ХБП (уремия).

8. Гипотиреоз – медленное снижение метаболизма. Началом его формирования являются аутоиммунный тиреоидит (Хашимото), последствия лечения гипертиреоза, дефицит йода.

Субклиническая стадия: повышение ТТГ при нормальных величинах отношения свободных T_4/T_3 .

Манифестная стадия: значительное повышение концентрации ТТГ, уменьшение свободного T_4 (и часто свободного T_3). Замедление всех метаболических процессов и повышение активности креатинкиназы. Параллельно увеличиваются концентрации ХС и ХС ЛПНП за счет снижения интенсивности катаболизма липидов. Возможна гипонатриемия по причине повышения АДГ и нормохромная нормоцитарная анемия. Динамика: развивается медленно (месяцы, годы). Требуется заместительной терапии L-тироксинном.

9. Гиперкортицизм (синдром Кушинга) – состояние, связанное с избытком кортизола в организме.

Начало формирования синдрома: аденома гипофиза (болезнь Кушинга), эктопическая продукция АКТГ, опухоль надпочечника, ятрогенный механизм (прием глюкокортикостероидов).

Динамика нарушений со стороны углеводного обмена: контринсулярное действие кортизола, приводящее к гипергликемии с развитием стероидного диабета (повышены величины концентрации глюкозы и HbA1c). Усиливается катаболизм белков, который ведет к мышечной слабости, истончению кожи и возникновению растяжек. Повышено содержание мочевины. Со стороны липидного обмена – перераспределение жира (кушингоидное ожирение). Умеренное повышение содержания ТГ и холестерина. Минералокортикоидный эффект – задержка Na^+ и воды, что ведет к артериальной гипертензии. Усиление экскреции K^+ проявляется в виде

гипокалиемии. Нарастает метаболический алкалоз. Костный обмен характеризуется повышенной резорбцией костной ткани – остеопорозом, что ведет к повышению риска переломов. Выражено подавление иммунитета – лейкоцитоз (нейтрофилез), лимфопения, эозинопения. Диагностика: нарушение суточного ритма кортизола, отсутствие эффекта подавления различными дозами дексаметазона.

10. Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острая «метаболическая катастрофа». Пусковым фактором является дефицит инсулина (часто при СД 1-го типа, реже при СД 2-го типа на фоне тяжелого стресса / инфекции) + повышение содержания контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, катехоламины). Каскад нарушений: гипергликемия (концентрация глюкозы $>13,9$ ммоль/л) формирует осмотический диурез, который ведет к обезвоживанию (повышены гематокрит и гемоглобин); вначале повышено содержание натрия, которое сменяется его уменьшением. Липолиз ведет к повышению содержания свободных жирных кислот и кетогенезу в печени. В результате в крови увеличивается содержание кетоновых тел (ацетоацетат, β -гидроксibuтират, ацетон), что проявляется в виде кетонемии и кетонурии. Накопление кетокислот вызывает метаболический ацидоз (рН крови $<7,3$, бикарбонат <18 ммоль/л, повышается анионная разница). Ацидоз + осмотический диурез ведут к повышению калиемии (K^+ выходит из клеток) несмотря на общий дефицит K^+ в организме. Потери K^+ с мочой создают гипокалиемию после начала инсулинотерапии.

Динамика развития метаболических и биохимических синдромов обладает рядом характеристик, важных для понимания их патогенеза и построения стратегий вмешательства. Синдромы, как правило, не существуют изолированно: МС занимает центральное место, способствуя формированию СД 2-го типа и атеросклероза, а печеночная и почечная недостаточность усугубляют нарушения, затрагивающие другие системы. Развитие этой формы патологии часто начинается с субклинических изменений, таких как ИР, умеренное повышение содержания ХС ЛПНП, ТТГ, активности АЛТ и др. Эти сдвиги могут оставаться незамеченными, но со временем переходят в выраженные клинические состояния с множественными отклонениями биохимических показателей с хроническим или острым течением нарушений. Понимание этих процессов имеет принципиальное значение для ранней диагностики, профилактики и своевременного лечения метаболических и биохимических нарушений.

■ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Экспериментальное воспроизведение метаболических нарушений является основой доклинических исследований. К стандартным, наиболее воспроизводимым моделям относятся следующие:

1. Ожирение, ИР/МС. Для воспроизведения этого метаболического расстройства чаще используются мыши и крысы, реже – приматы и свиньи. Индукция включает высокожировые диеты (HFD), диеты с избытком фруктозы/сахарозы, «кафетерийные» диеты (имитация фаст-фуда). Генетические модели: ob/ob мыши (дефицит лептина), db/db мыши (дефект его рецептора), KK-Ay, NZO мыши (спонтанное ожирение и ИР / СД 2-го типа), а также мыши с нокаутом рецепторов инсулина в различных тканях. Комбинация HFD с низкими дозами стрептозотоцина (STZ) моделирует поздние стадии СД 2-го типа. Типичными изменениями являются:



абдоминальное ожирение, гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия, стеатоз печени и хроническое воспаление.

- Сахарный диабет 2-го типа. Развивается у грызунов на фоне МС. Основные методы индукции: HFD + низкие дозы STZ, генетические модели (db/db, KK-Ay). Нарушения включают стойкую гипергликемию, снижение толерантности к глюкозе, повышение уровня HbA1c, прогрессирующую дисфункцию β -клеток и микросудистые осложнения.
- Сахарный диабет 1-го типа. Используются спонтанные (NOD мыши, BB крысы) и индуцированные модели. STZ в высоких дозах вызывает селективную деструкцию инсулинцитов. Основные признаки: гипергликемия, гипоинсулинемия, кетоз, потеря массы тела. Модели применяются для изучения трансплантации островков и иммунотерапии.
- Дислипидемии и атеросклероз. Для воспроизведения этой формы патологии используются кролики ApoE^{-/-} и LDLR^{-/-}, мыши, хомяки, свиньи. Методы: высокохолестериновые диеты (HCD) и генетические мутации, нарушающие липидный клиренс. Воспроизводятся гиперхолестеринемия, повышение ХС ЛПНП и ТГ, формирование атеросклеротических бляшек, сосудистое воспаление.
- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) / стеатогепатит (НАСГ). Грызуны на MCD-диете демонстрируют выраженный стеатоз и фиброз, но теряют массу тела, HFD и Western Diet (жиры + сахароза/фруктоза) имитируют метаболический фон НАСГ. Диета GAN (Gubra Amylin NASH) – наиболее близкая к клинической картине. Воспроизводятся стеатоз, воспаления, баллонная дегенерация, фиброз.
- Химическое индуцирование фиброза печени. CCl₄ и тиаоацетамид (ТАА) вызывают полное токсическое повреждение и фиброз, без метаболических сдвигов, часто сочетаются с HFD. Генетические модели (ob/ob, db/db) в комбинации с диетами вызывают стеатоз и воспаление, но слабый фиброз. Модель характеризуется повышением соотношения АЛТ/АСТ, гистологически выявляемым воспалением, коллагеновыми отложениями (окрашивание Sirius Red), повышенным уровнем PIIINP – маркера метаболизма коллагена III типа.
- Острая печеночная недостаточность. Моделируется у грызунов с помощью ацетаминофена («золотой стандарт»), CCl₄, галактозамина, D-галактозамина, тиаоацетамида (ТАА). Отмечается резкое повышение соотношения АЛТ/АСТ, содержания билирубина, повышение МНО, снижение протромбинового индекса, гистологический некроз; возникает риск печеночной энцефалопатии и смерти. Используется для тестирования гепатопротекторов.
- Подагра и гиперурикемия. Индуцируется высокопуриновыми диетами и ингибиторами уриказы (оксоната калия). Введение кристаллов моноурата натрия (MSU) внутрисуставно имитирует подагрическую атаку. Характерны повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, воспаление суставов, отек и цитокиновый ответ (IL-1 β , TNF- α).

Ключевым принципом моделирования является выбор адекватной модели, соответствующей задачам исследования. Генетические модели информативны для изучения молекулярных механизмов, диет-индуцированные – для анализа влияния внешних факторов и терапевтических вмешательств.

Наиболее перспективными считаются комбинированные подходы, объединяющие генетические и диетологические компоненты, что позволяет максимально

приблизить экспериментальные условия к клинической реальности и повысить достоверность и ценность исследований.

■ КРИТЕРИИ ОТБОРА МОДЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Выбор модельных организмов для биомедицинских исследований требует комплексного подхода, объединяющего биохимические, молекулярно-генетические и биоинформационные аспекты. Ключевым критерием служит возможность воспроизводить не только клинические проявления заболевания в модельном организме, но и патогенетические механизмы, сопоставимые с человеческими [20]. Особенно важно, что метаболические пути сохраняются неизменными, включая гликолиз, β -окисление жирных кислот, циклы нейтрализации реактивных форм кислорода и системы репарации ДНК [21]. Современные методы сравнительного анализа ферментативных систем организма животных разных видов основываются на интеграции данных из специализированных баз данных UniProt, KEGG, Ensembl и STRING.

При выборе модельного организма ключевую роль играет концепция прогностической достоверности – способность модели адекватно предсказывать клинические эффекты фармакологических вмешательств [22]. Для ее оценки необходимо комплексное изучение экспрессии молекулярных мишеней, динамики ферментативной активности, изменений метаболических профилей и фармакодинамических ответов. Традиционные модельные организмы в доклинических исследованиях – мыши, крысы, кролики и свиньи – продолжают оставаться основными объектами изучения [23]. Однако в последнее десятилетие наблюдается растущий интерес к альтернативным моделям, среди которых особого внимания заслуживают легочные пресноводные моллюски, например *Lymnaea stagnalis*, *Planorbarius corneus* и *Biomphalaria glabrata* [24]. Эти организмы имеют высокую чувствительность к различным токсикантам и обладают высококонсервативной системой антиоксидантной защиты [25]. Их нейроэндокринная система обеспечивает сложную регуляцию метаболических процессов, что делает эти модели перспективными для моделирования стрессиндуцированных нарушений. Однако важно учитывать и ограничения таких моделей – отсутствие адаптивного иммунитета, различия в системе цитохромов P450, метаболизирующих ксенобиотики, и другие видовые особенности, которые могут влиять на перенос результатов на человека [26, 27]. Большими практическими преимуществами моллюсков являются простота содержания в лабораторных условиях и соответствие современным этическим принципам 3R (Replacement, Reduction, Refinement) [28]. Современные мультиомиксные технологии открывают новые возможности для сравнительного анализа метаболических путей у различных модельных организмов. Метаболические исследования с использованием жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) позволяют идентифицировать и количественно определять сотни низкомолекулярных соединений в биологических образцах [29]. Протеомные подходы, такие как iTRAQ и SWATH, дают комплексную характеристику белкового состава клеток и тканей [30]. Транскриптомный анализ методом RNA-seq обеспечивает полногеномное профилирование экспрессии генов [31]. Интеграция этих данных с использованием биоинформационных

платформ (Cytoscape, MetaboAnalyst, STRING) позволяет выявлять видоспецифичные и консервативные биомаркеры заболеваний, оценивать степень соответствия модели человеческой патологии и прогнозировать возможные расхождения в терапевтическом ответе [32–34]. Нобелевские премии 2024 г., посвященные некодирующим РНК, в частности микроРНК, а также созданию программ AlphaFold 1, 2, 3, которые не уступают по возможностям дорогостоящим экспериментальным методам рентгеноструктурного анализа, ядерного магнитного резонанса, криоэлектронной микроскопии и др., открывают новые возможности для анализа проявления биохимических синдромов, приводящих к экстремальным патологиям человека [35, 36]. Примером такого алгоритма является PentUnFOLD (сервер <http://pent-un-fold/dddsmu/by/pent-un-fold>), который позволяет определять наличие нестабильных (неупорядоченных) фрагментов в структуре белковых молекул [37].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биохимические синдромы служат ключевыми патогенетическими звеньями в развитии как распространенных, так и экстремальных форм патологии. Их воспроизведение на адекватных модельных организмах является основой для доклинических исследований. Интеграция данных сравнительной энзимологии и мультиомиксных технологий позволяет оптимизировать выбор моделей, повышая точность прогнозирования терапевтических стратегий. Использование альтернативных моделей, включая беспозвоночных, в сочетании с современными омиксными технологиями представляет собой перспективное направление, позволяющее сочетать высокую научную ценность исследований с этическими и экономическими преимуществами.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chirkin A.A., Okorokov A.N., Goncharik I.I. Diagnostic handbook of the therapist: clinical symptoms, progressive examination of patients, interpretation of data. Minsk: Belarus; 1992. (in Russian)
2. Chirkin A.A., Dotsenko E.A., Kamyschnikov V.S. Physiological values of laboratory tests in the population of the Republic of Belarus. Minsk: Adukatsiya i vykhavanne; 2010. (in Russian)
3. Chirkin A.A. Clinical analysis of laboratory data. Moscow: Med. lit.; 2019. (in Russian)
4. Barkovskiy U.V., Bokut' S.B., Borodinskiy A.N., et al. *Modern problems of biochemistry*. Minsk: Higher school; 2013. (in Russian)
5. Chirkin A.A., Danchenko E.O., Khrustalev V.V. *Biological chemistry*. Minsk: Higher school; 2023. (in Russian)
6. Taylor R., Al-Mrabeh A., Zhyzhneuskaya S., et al. Remission of Human type 2 diabetes requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for β cell recovery. *Cell Metab.* 2018;28(4):547–556. doi: 10.1016/j.cmet.2018.07.003
7. Baron M., Veres A., Samuel, Wolock S.L et al. A single-cell transcriptomic map of the human and mouse pancreas reveals inter- and intra-cell population structure. *Cell Systems.* 2016;3(4):346–360. doi: 10.1016/j.cels.2016.08.011
8. Suto K., Fukuda D., Shinohara M., et al. A novel selective peroxisome proliferator-activated receptor and modulator, reduces plasma eicosanoid levels and ameliorates endothelial dysfunction in diabetic mice. *J Atheroscler thromb.* 2021;28(12):1349–1360. doi: 10.5551/jat.61101
9. Perry R.J., Wang Y., Cline G.W., et al. Leptin mediates a glucose-fatty acid cycle to maintain glucose homeostasis in starvation. *Cell.* 2018;172(1–2):234–248. doi: 10.1016/j.cell.2017.12.001
10. Asgharpour A., Cazanave S.C., Pacana T., et al. A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J Hepatol.* 2016;6(3):579–588. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.005
11. Guy C., Suzuki A., Abdelmalek M., et al. Treatment response in the PIVENS trial is associated with decreased Hedgehog pathway activity. *Hepatology.* 2015;61(1):98–107. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.005
12. Adori C., Daraio T., Kuiper R., et al. Disorganization and degeneration of liver sympathetic innervations in nonalcoholic fatty liver disease revealed by 3D imaging. *Sci. Adv.* 2021;7(30):5733–5754. doi: 10.1126/sciadv.abg 5733
13. Nevzorova Y., Boyer-Diaz Z., Cubero F.J., et al. Animal models for liver disease – A practical approach for translational research. *J Hepatol.* 2020;73(2):423–440. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.011
14. Kuehr S., Kosfeld V., Schlechtriem C. Bioaccumulation assessment of nanomaterials using freshwater invertebrate species. *Environmental sciences Europe.* 2021;33(1):1–36. doi: 10.1186/s12302-020-00442-2
15. Boulajfene W., Lasram M., Zouari-Tlig S. Integrated biomarker response for environmental assessment using the gastropod *Phorcus turbinatus* along the northern and the northeastern coasts of Tunisia. *Life.* 2021;11(6):529–541. doi: 10.3390/life11060529
16. Liu H., Liu C., Huang J. Characterization of the shell proteins in two freshwater snails *Pomacea canaliculata* and *Cipangopaludina chinensis*. *Int J Biol Macromol.* 2023;242(Pt 1):124524–124538. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124524

17. Qu Y., Zhang T., Zhang R., et al. Integrative assessment of biomarker responses in *Mytilus galloprovincialis* exposed to seawater acidification and copper ions. *Sci Total Environ.* 2022;851(Pt 1):158146–158164. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158146
18. Sies, H., Jones, D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):363–383. doi: 10.1038/s41580-020-0230-3
19. Schieber M., Navdeep S. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol.* 2014;24(10):R453–4 R462. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034
20. Enikanolaiye A., Justice M.J. Model systems inform rare disease diagnosis, therapeutic discovery and pre-clinical efficacy. *Emerging topics in life sciences.* 2019;3(1):1–10. doi: 10.1042/ETLS20180057
21. Khoder-Agha F., Kietzmann T. The glyco-redox interplay: Principles and consequences on the role of reactive oxygen species during protein glycosylation. *Redox Biol.* 2021;42:101888–101896. doi: 10.1016/j.redox.2021.101888
22. Pratt J.A., Robinson E.S., Fernandes C. BAP editorial: Improving the validity and translation of preclinical research. *J Psychopharmacol.* 2022;36(7):779–780. doi: 10.1177/02698811221104064
23. Mukherjee P., Roy S., Ghosh D., et al. Role of animal models in biomedical research: a review. *Lab Anim Res.* 2022;38(1):1–17. doi: 10.1186/s42826-022-00128-1
24. Chirkin A.A., Balaeva-Tikhomirova O.M., Semenov I.O., et al. Selection of model organisms for biomedical studies through the study of the molecular-structural homology of proteolytic enzymes. *News of biomedical sciences.* 2022;22(3):214–218. (in Russian)
25. Atli G., Grosell M. Characterization and response of antioxidant systems in the tissues of the freshwater pond snail (*Lymnaea stagnalis*) during acute copper exposure. *Aquatic Toxicology.* 2016;176(6):38–44. doi: 10.1016/j.aquatox.2016.04.007
26. Al-Khalaifah H. Cellular and humoral immune response between snail hosts and their parasites. *Front Immunol.* 2022;(13):981314–981324. doi: 10.3389/fimmu.2022.981314
27. Nandagopal A., Unnisa S.V., Shireen B., et al. Cytochrome P450 – role in drug metabolism and genetic polymorphism. *Indo Am. J. P. Sci.* 2018;05(04):2979–2989. doi: org/10.5281/zenodo.1231058
28. Chirkin A.A., Pinchuk P.YU., Vishnevskaya M.V., et al. Use of pulmonary freshwater mollusks for studying metabolic disorders. *News of biomedical sciences.* 2024;24(2):90–96. (in Russian)
29. Wishart D.S. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(7):473–484. doi: 10.1038/nrd.2016.32
30. Basak T., Bhat A., Malakar D. In-depth comparative proteomic analysis of yeast proteome using iTRAQ and SWATH based MS. *Mol BioSyst.* 2015;11(8):2135–2143. doi: 10.1039/C5MB00234F
31. Wang Z., Gerstein M., Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet.* 2009;10(1):57–63. doi: 10.1038/nrg2484
32. Doncheva N.T., Morris J.H., Holze H., et al. Cytoscape stringApp 2.0: analysis and visualization of heterogeneous biological networks. *J Proteome Res.* 2023;22(2):637–646. doi: 10.1021/acs.jproteome.2c00651
33. Pang Z., Chong J., Zhou G., et al. MetaboAnalyst 5.0: narrowing the gap between raw spectra and functional insights. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(W1):W388–W396. doi: 10.1093/nar/gkab382
34. Szklarczyk D., Gable A.L., Nastou K.C., et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(D1):D605–D612. doi: 10.1093/nar/gkaa1074
35. Makarova J.A., Shkurnikov M.U., Wicklein D., et al. Intracellular and extracellular microRNA: An update on localization and biological role. *Prog. Histochem. Cytochem.* 2016;51(3–4):33–49. doi: 10.1016/j.proghi.2016.06.001
36. Morris R., Black K.A., Stollar E.J. Uncovering protein function: from classification to complexes. *Essays Biochem.* 2022;866(3):255–285. doi: 10.1042/EBC20200108
37. Poboinev V.V., Khrustalev V.V., Khrustaleva T.A., et al. The PentUnFOLD algorithm as a tool to distinguish the dark and the light sides of the structural instability of proteins. *Amino Acids.* 2022;54(8):1155–1171. doi: 10.1007/s00726-022-03153-5