



МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК В ДИАГНОСТИКЕ НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ПАРТАНАТОЗА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ

¹С. Ш. Керимова, ²В. М. Цыркунов

¹Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Одним из механизмов программируемой клеточной гибели, участвующим в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), является парthanатоз, последовательные стадии которого характеризуются повреждением ДНК, образованием 8-гидроксигуанина (OGG1), гиперактивацией поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1 (PARP-1), индукцией гипоксия-индуцируемого фактора 1 (HIF-1), выбросом апоптоз индуцирующего фактора (AIF) из митохондрий в ядро для фрагментации генома независимо от каспаз. Возникающее в результате повреждение оснований ДНК может быть причиной мутаций, приводящих к канцерогенезу.

Цель исследования – определить содержание маркеров начальной стадии парthanатоза (OGG1, HIF-1 α) в ткани печени у пациентов с циррозом печени и ГЦК.

Материал и методы. Объект исследования – гомогенаты тканей печени (биоптаты и аутопсийный материал). Представлены: группа сравнения с 10 гомогенатами неизменной паренхимы печени пациентов без цирроза и ГЦК (1-я группа), пациенты с циррозом печени без ГЦК (2-я группа, n=30), пациенты с циррозом печени и наличием ГЦК (3-я группа, n=30), пациенты с ГЦК без цирроза печени (4-я группа, n=20). Все пациенты из клиник Гродненской области, госпитализированные в 2015–2025 гг. Предмет исследования – уровень и диагностическая значимость фермента OGG1 и белка HIF-1 α , определенных методом ИФА на анализаторе Mindray 96RA (Китай) в образцах ткани пациентов при помощи набора реагентов производства Wuhan Fine Biological Technology Co. Ltd (Китай). Статистическая обработка результатов осуществлялась в программной среде Microsoft Excel.

Результаты. Уровень OGG1 достоверно отличался между исследовательскими группами и группой сравнения (p<0,05). Средний показатель OGG1 в 2, 3 и 4-й группах увеличился в 7, 11 и 24 раза, соответственно, в сравнении с группой сравнения. Самый высокий показатель OGG1 зафиксирован в 4-й группе у пациентов с ГЦК без цирроза печени.

Менее изменчивым был средний уровень HIF-1 α , который во всех группах не отличался от группы сравнения (p>0,05).

Заключение. Постепенное нарастание активности OGG1 в группах цирроза, цирроза-рака и рака печени, представленного ГЦК, свидетельствует об интенсификации процесса промутагенного окислительного повреждения ДНК, обусловленного различными причинами поражения печени. Отсутствие заметных отклонений в уровне HIF-1 α при циррозе и ГЦК свидетельствует о том, что развитие канцерогенеза может происходить на стадии невысокой активности инфекционного процесса и невыраженных нарушений клеточного метаболизма. OGG1 является чувствительным маркером начальной стадии парthanатоза и перспективным показателем для ИФА-скрининга канцерогенеза печени.

Ключевые слова: парthanатоз, OGG1, HIF-1 α , цирроз, рак печени

DNA DAMAGE MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF EARLY STAGE PARTHANATOSIS IN LIVER CIRRHOSIS AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA

¹S. Sh. Kerimova, ²V. M. Tsyrukunov

¹Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Grodno, Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. One of the mechanisms of programmed cell death involved in the development of hepatocellular carcinoma (HCC) is parthanatosis, whose sequential stages are characterized by DNA damage, the formation of 8-hydroxyguanine (OGG1), hyperactivation of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1), induction of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), and the release of apoptosis-inducing factor (AIF) from the mitochondria into the nucleus for caspase-independent genome fragmentation. The resulting DNA base damage may cause mutations leading to carcinogenesis.

Objective. To determine the content of markers of the initial stage of parthanatosis (OGG1, HIF-1 α) in liver tissue in patients with liver cirrhosis and HCC.

Material and Methods. The object of the study is liver tissue homogenates (biopsies and autopsy material). The following are presented: a comparison group with 10 homogenates of unchanged liver parenchyma from patients without both cirrhosis and HCC (group 1), patients with cirrhosis but without HCC (group 2, n=30), patients with both cirrhosis and HCC (group 3, n=30), patients with HCC but without cirrhosis (group 4, n=20). All patients were from clinics of the Grodno region, hospitalized in 2015–2025. The subject of the study is the level and diagnostic significance of the OGG1

enzyme and HIF-1 α protein, determined by ELISA on a Mindray 96RA analyzer (China) in patient tissue samples using a reagent kit manufactured by Wuhan Fine Biological Technology Co. Ltd (China). Statistical processing of the results was performed in the Microsoft Excel software environment.

Results. OGG1 levels significantly differed between the study groups and the comparison group ($p < 0.05$). The average OGG1 level in groups 2, 3, and 4 increased by 7-, 11-, and 24-fold, respectively, compared to the comparison group. The highest OGG1 level was observed in group 4 among patients with HCC without cirrhosis.

The mean HIF-1 α level was less variable, with no difference between any of the study groups and the comparison one ($p > 0.05$).

Conclusion. Gradual increase in OGG1 activity in groups with cirrhosis, both cirrhosis and cancer, and with liver cancer presented as HCC indicates an intensification of promutagenic oxidative DNA damage resulting from various causes of liver damage. The absence of significant deviations in HIF-1 α levels in cirrhosis and HCC suggests that carcinogenesis can develop at a stage of low infection activity and subtle disturbances in cellular metabolism. OGG1 is a sensitive marker of the early stages of parthanatosis and a promising indicator for ELISA screening of liver carcinogenesis.

Keywords: parthanatosis, OGG1, HIF-1 α , cirrhosis, liver cancer.

Автор, ответственный за переписку

Керимова Сапартач Ширдогдыевна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by

Для цитирования: Керимова, С. Ш. Маркеры повреждения ДНК в диагностике начальной стадии партанатоза при циррозе печени и гепатоцеллюлярной карциноме / С. Ш. Керимова, В. М. Цыркунов // Гепатология и гастроэнтерология. 2026. Т. 10, № 1. С. 51-58. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2026-10-1-51-58>.

Corresponding author:

Kerimova Sapartach Sh., Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by

For citation: Kerimova SSh, Tsyrukunov VM. DNA damage markers in the diagnosis of early stage parthanatosis in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology and Gastroenterology*. 2026;10(1):51-58. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2026-10-1-51-58>.

Введение

Цирроз печени представляет критическую проблему здравоохранения, входя в топ-11 причин смертности в мире с показателем 1,5–2 млн летальных исходов ежегодно. Заболевание характеризуется поздней диагностикой (до 75% случаев) среди трудоспособного населения (35–60 лет). Цирроз является основным фактором риска развития первичного рака печени, особенно гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), представляющей одно из ведущих онкологических заболеваний в мире [1, 2].

ГЦК развивается у генетически предрасположенных лиц, подверженных факторам риска, особенно при наличии цирроза печени. Существуют значительные временные и географические различия в распространенности ГЦК и ее этиологии. В настоящее время бремя ГЦК сместилось из регионов с низким и умеренным социально-демографическим индексом в регионы с высоким, что отражает переход от вирусных к невирусным причинам [3].

Хронические HBV- и HCV-инфекции, воздействие афлатоксинов, курение, ожирение и сахарный диабет являются основными факторами риска развития ГЦК. В последние годы многие исследования были посвящены молекулярному патогенезу ГЦК и выявили ряд генетических и эпигенетических событий, способствующих развитию данного заболевания [4–7].

При циррозе и ГЦК гипоксия и окислительный стресс являются ключевыми звеньями патогенеза, способствующими прогрессированию фиброза и росту опухолей. Окислительный стресс,

обычно усиливающийся при ГЦК, приводит к увеличению активных форм кислорода (АФК) и к повреждению ДНК, влияя на регуляцию путей, связанных с пролиферацией клеток, тем самым способствуя злокачественной трансформации [2].

Одним из механизмов программируемой клеточной гибели, участвующим в онкогенезе, является партанатоз, последовательные стадии которого развиваются в ответ на окислительный стресс или гипоксию [8]. Начальная стадия партанатоза характеризуется повреждением ДНК с образованием 8-гидроксигуанина (OGG1), который запускает гиперактивацию поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1 (PARP-1), приводящую к стремительному истощению энергетических ресурсов (NAD⁺ и АТФ) и накоплению полимеров поли АДФ-рибозы (PAR) [6]. Воздействие последних вызывает выброс апоптоза индуцирующего фактора (AIF) из митохондрий в ядро, приводящий к фрагментации генома независимо от каспаз [9].

По мнению ряда исследователей, OGG1 является фактором риска развития ГЦК у пациентов с хронической HCV-инфекцией, в связи с чем эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития ГЦК [10].

Показано, что OGG1 распознает повреждения ДНК и начинает их вырезать, создавая одноцепочечные разрывы ДНК как промежуточный этап починки. Если окислительный стресс слишком сильный, OGG1 создает такое количество разрывов, что начинается безудержный синтез белка PARP-1. Последний начинает рас-

ходовать огромные запасы NAD⁺ для синтеза полимеров (PAR). Это истощает ресурсы клетки и приводит к выбросу фактора AIF из митохондрий в ядро. Именно переход AIF в ядро вызывает масштабную фрагментацию ДНК и гибель клетки по пути партанатоза [11].

Гипоксия значительно усиливает агрессивность опухоли, активируя фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 α), который перепрограммирует клетки для выживания и ускоренного деления в условиях дефицита кислорода [12]. HIF-1 α обычно выступает антагонистом партанатоза, пытаясь предотвратить гибель клетки через метаболическую адаптацию, однако при гиперактивации PARP-1 (начало партанатоза) ресурсы клетки истощаются настолько, что синтез и стабилизация белка HIF-1 α могут нарушиться, лишая клетку адаптационных механизмов [4].

На данном этапе исследования нами были выбраны два маркера начальной стадии партанатоза, метаболические пути которых связаны с гипоксия-индуцированными повреждениями ДНК клетки, что важно уточнить в различных патоморфологических моделях канцерогенеза (цирроз, цирроз-рак и рак печени).

Цель исследования – определить содержание маркеров начальной стадии партанатоза: фермента OGG1 и белка HIF-1 α , в ткани печени у пациентов с циррозом печени и ГЦК.

Материал и методы

Объектом исследования были прижизненные биоптаты печени, ткань печени (гомогенаты печени), полученная путем лапароскопической операции и при аутопсии пациентов с циррозом печени и ГЦК, находящихся на лечении в стационарах г. Гродно и Гродненской области за период с 2015 по 2025 год.

Предметом исследования была диагностическая ценность маркеров начальной стадии партанатоза (OGG1 и HIF-1 α) в гомогенатах тканей печени при циррозе и ГЦК.

В общую выборку вошли 90 пациентов, которые были распределены по четырем морфологическим группам. Распределение по полу и возрасту было следующим: в 1-ю группу (сравнения) включены 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин, средний возраст – 66,5 \pm 3,82 года), у которых отсутствовали клинико-лабораторные и морфологические признаки повреждения паренхимы печени и серологические маркеры гепатотропных вирусов; в 2-ю группу вошли 30 человек (21 мужчина и 9 женщин, средний возраст – 49,8 \pm 2,17 года) с изолированным циррозом печени; 3-я группа была представлена 30 пациентами (27 мужчин и 3 женщины, средний возраст – 63,4 \pm 1,78 года) с сочетанной патологией (цирроз печени + ГЦК); в 4-ю группу вошли

20 пациентов с верифицированным диагнозом ГЦК без признаков цирроза печени (14 мужчин и 6 женщин, средний возраст – 71,4 \pm 2,6 года). В исследовательских группах суммарно у 18 пациентов (2-я – у 6, 3-я – у 8, 4-я – у 4) выявлены маркеры HBV- и HCV-инфекции (HBsAg, anti-HCV), что не исключало участие данных возбудителей в этиологии цирроза и ГЦК.

Распределение пациентов на исследовательские группы проведено по результатам морфологических исследований, проведенных в соответствии с клиническими протоколами диагностики хронических поражений печени и международными классификациями цирроза печени и ГЦК [1].

Оценка степени активности и стадии фиброза в группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Морфологическая характеристика печени в группе сравнения и исследовательских группах

Table 1 – Morphological characteristics of the liver in the comparison group and study groups

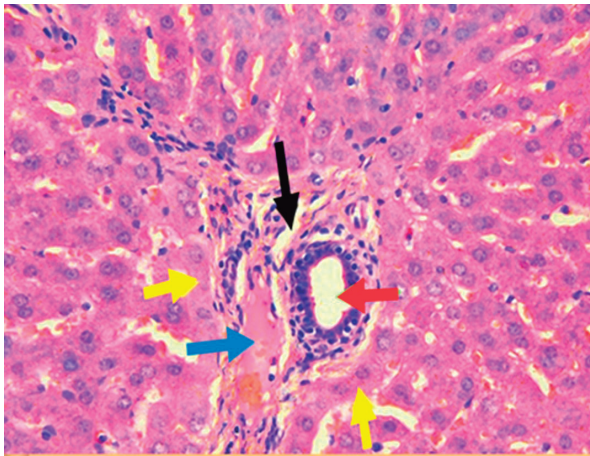
Группа	n	Морфологическая характеристика, активность, стадия фиброза
1-я группа	10	Нормальная структура паренхимы печени
2-я группа	30	Узлы регенерации, выраженный фиброз A0F4 (n=15), A1F4 (n=14), A2F4 (n=1), A3F4 (n=0)
3-я группа	30	ГЦК на фоне узлового цирроза A0F4 (n=15), A1F4 (n=8), A2F4 (n=6), A3F4 (n=1)
4-я группа	20	ГЦК, отсутствие признаков цирроза печени

На рисунке 1 представлены примеры морфологических изменений в печени пациентов в группе сравнения и исследовательских группах.

Печень в группе сравнения характеризовалась нормальной гистологической картиной, сохранной дольковой структурой печени без признаков фиброза, воспаления или атипии клеток.

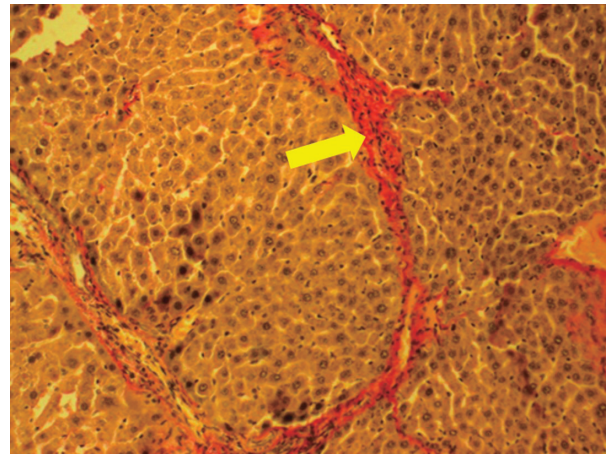
Цирроз печени в 2-й группе установлен по наличию ложных долек, окруженных прослойками соединительной ткани (фиброзными септами).

Сочетанный вариант поражения печени у пациентов 3-й группы характеризовался признаками цирротической перестройки ткани с очагами злокачественной трансформации (ГЦК), происходившей непосредственно внутри узлов регенерации на фоне выраженного диффузного фиброза.



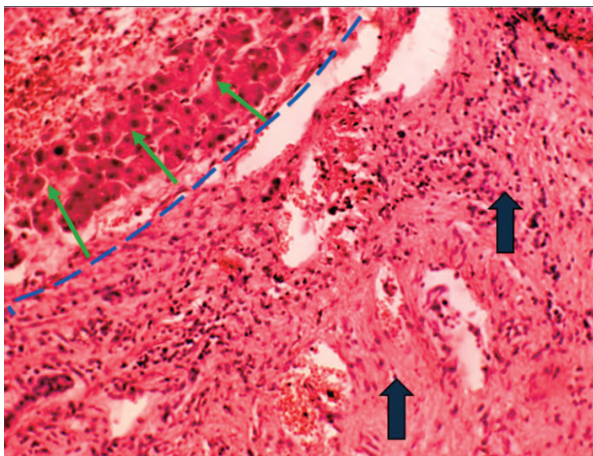
Группа сравнения: портальный тракт – желчный проток, выстланный кубическим эпителием (красная стрелка), вена (синяя стрелка), артерия (черная стрелка), пограничная пластинка печеночной дольки (желтая стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Comparison group: portal tract: bile duct lined with cubic epithelium (red arrow), vein (blue arrow), artery (black arrow), border plate of the hepatic lobule (yellow arrow). Col.: hematoxylin and eosin. ×200.



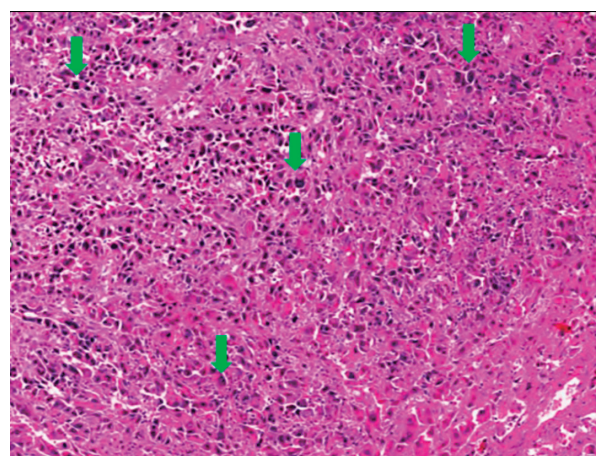
2-я группа: микронодулярный цирроз: ложные дольки (желтая стрелка) воспалительная инфильтрация скудная. Окр.: пикрофуксином по Ван Гизону. ×100

Group 2: micronodular cirrhosis: false lobules (yellow arrow) inflammatory infiltration is scanty. Col.: picrofuxin according to Van Gieson. ×100.



3-я группа: ГЦК на фоне выраженного микронодулярного цирроза: опухоль состоит из крупных клеток с выраженной эозинофильной цитоплазмой (зеленые стрелки), расположенных в виде групп и тяжей среди фиброзной ткани (черные стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Group 3: HCC on the background of severe micronodular cirrhosis: the tumor consists of large cells with pronounced eosinophilic cytoplasm (green arrows), arranged in groups and strands among fibrous tissue (black arrows). Col.: hematoxylin and eosin. ×200.



4-я группа: ГЦК, солидный вариант: опухолевые клетки демонстрируют значительную цитологическую атипию, включая увеличенные ядра с неровными мембранами и часто встречающиеся выраженные ядрышки (зеленые стрелки), синусоиды почти незаметны. Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

Group 4: HCC, solid variant: tumor cells exhibit significant cytological atypia, including enlarged nuclei with uneven membranes and frequently pronounced nucleoli (green arrows), sinusoids are almost invisible. Col.: hematoxylin and eosin. ×100.

Рисунок 1 – Морфологические примеры в группах сравнения, цирроза и ГЦК
Figure 1 – Morphological examples in the comparison group, cirrhosis and HCC groups

Печень в группе пациентов с ГЦК была представлена опухолевой тканью с признаками клеточного атипизма, инвазивного роста и неоангиогенеза, при этом окружающая паренхима печени сохраняла нормальное строение, не имея характерных для цирроза печени узлов и массивного фиброза (рис. 1).

Выборный подход к распределению пациентов предоставил возможность проследить патогенетическую и патоморфологическую динамику

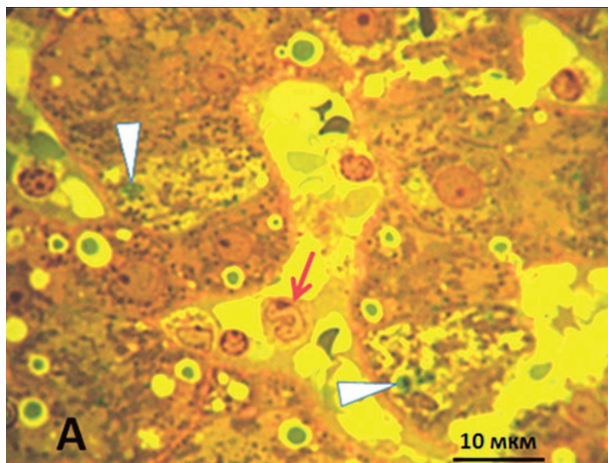
патологического процесса в печени от цирротических стадий до трансформации в опухолевый процесс.

Биохимические исследования сыворотки крови включали оценку показателей, характеризующих цитолитический и холестатический синдромы: аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), билирубин общий, прямой (связанный) билирубин, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) и щелочная

фосфатаза (ЩФ), определяемых на автоматическом анализаторе (табл. 2).

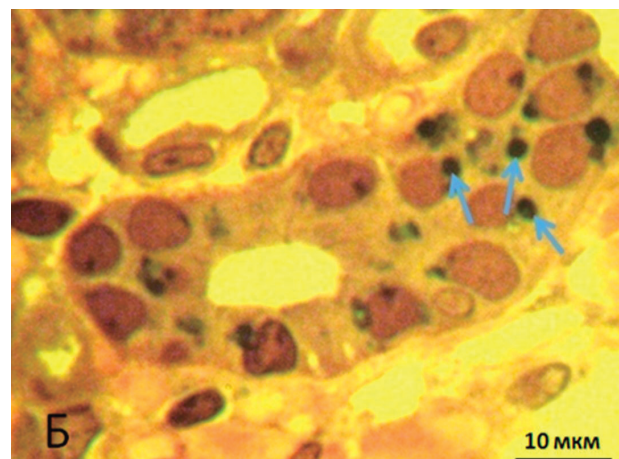
Как видно из таблицы 2, показатель билирубина был более высоким в 3-й и 4-й группах пациентов с наличием ГЦК, причем за счет преобладания прямой (связанной) фракции. Среди индикаторных ферментов, характеризующих цитолиз, преобладали показатели АсАТ, активность которых в этих же группах была более высокой (особенно в 4-й группе), что в совокупности с особенностями пигментного обмена свидетельствовало о наличии активной вторичной воспалительной реакции в паренхиме печени. Данная реакция, вероятно, была связана с активизацией окислительного стресса, приводящего к повреждению биологических мембран и высвобождению в цитозоль и ядро проапоптотических факторов, ускоряющих гибель клеток печени и/или их злокачественную трансформацию.

Биохимические маркеры внутрипеченочного холестаза продемонстрировали согласованную динамику с показателями лабильности мембран и были наиболее высокими у пациентов 3-й группы и 4-й группы. При этом уровень ГГТП и ЩФ напрямую коррелировал с визуализацией холестаза, вне зависимости от степени активности воспаления в печени (рис. 2).



А. Скопления компонентов желчи в цитоплазме гепатоцитов (наконечники стрелок). Красной стрелкой обозначена дендритная клетка.

A. Accumulations of bile components in the cytoplasm of hepatocytes (arrowheads). The red arrow indicates a dendritic cell.



Б. Отек, расширение и фиброз портальных трактов. Капли желчи в цитоплазме холангиоцитов (стрелки).

B. Edema, dilation, and fibrosis of the portal tracts. Bile droplets in the cytoplasm of cholangiocytes (arrows).

Рисунок 2 – Признаки внутрипеченочного холестаза в печени у пациентов 3-й и 4-й групп
Figure 2 – Signs of intrahepatic cholestasis in the liver in patients of groups 3 and 4

Таблица 2 – Сравнительные биохимические показатели крови пациентов в группах

Table 2 – Comparative biochemical parameters of blood of patients in groups

Показатель	1-я группа, n=10	2-я группа, n=30	3-я группа, n=30	4-я группа, n=20
Билирубин общий, мкмоль/л	14,9±0,4	27,7±2,82 ^{***}	130,3±32,4 ^{**}	83,7±26,0 ^{****}
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,6±0,3	14,5±2,33 ^{***}	84,1±28,8 ^{**}	80,8±30,0 [*]
АсАТ, Ед/л	16,8±0,8	66,3±8,40 ^{***}	224,1±45,1 ^{**}	203,4±39,0
АлАТ, Ед/л	18,2±0,8	50,8±7,90 ^{***}	132,5±32,40 ^{**}	120,2±27,0
ГГТП, Ед/л	–	90,6±15,60 ^{***}	253,9±60,80 ^{**}	640±108,4 ^{***}
ЩФ, Ед/л	–	188,2±39,0	143,0±24,8	211,1±55,0 ^{****}

Примечание – * – статистически значимые различия с группой сравнения ($p < 0,05$); ** – статистически значимые различия между 2-й и 3-й группами ($p < 0,05$); *** – статистически значимые различия между 2-й и 4-й группами ($p < 0,05$); **** – статистически значимые различия между 3-й и 4-й группами ($p < 0,05$).

Определение концентрации фермента OGG1 и белка HIF-1 α (нг/мл) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Mindray 96RA (Китай) в образцах ткани пациентов при помощи набора реагентов производства Wuhan Fine Biological Technology Co. Ltd (Китай).

Статистическая обработка первичных данных осуществлялась в программной среде Microsoft Excel. С помощью встроенного инструментария был проведен расчет описательных статистик, корреляционный анализ и оценка достоверности различий между группами. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как известно, показатель OGG1 является основной формой повреждения ДНК, вызываемого свободными радикалами кислорода, а возникающее в результате повреждение оснований ДНК может быть причиной мутаций, приводящих к канцерогенезу [13].

При сравнительном анализе активности фермента OGG1 в исследовательских группах выявлена четкая динамика изменений в зависимости от морфологического состояния ткани печени (табл. 3). В группе сравнения уровень OGG1 соответствовал физиологической норме, обеспечивая базовый уровень репарации ДНК.

Таблица 3 – Уровень OGG1 (нг/мл) в ткани печени пациентов исследуемых групп с учетом инфицирования HBV и HCV (M±m)

Table 3 – OGG1 level (ng/ml) in liver tissue of patients in the study groups, taking into account HBV and HCV infection (M±m)

Группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	Пациенты без маркеров HBV- и HCV-инфекции			
n	10	24	22	16
OGG1	0,34±0,03	2,5±0,16***	3,8±0,3**	8,2±0,20****
Пациенты с наличием маркеров HBV- и HCV-инфекции				
n		6	8	4
OGG1		2,1±0,30***	3,4±0,70**	7,9±0,50****
p	–	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Приложение – p – статистически значимые различия в группах с наличием и отсутствием маркеров HBV and HCV infection; * – статистически значимые различия с группой сравнения (p<0,05); ** – статистически значимые различия между 2-й и 3-й группами (p<0,05); *** – статистически значимые различия между 2-й и 4-й группами (p<0,05); **** – статистически значимые различия между 3-й и 4-й группами (p<0,05).

Инфицирование HBV и HCV не явилось фактором, определяющим различия между сопоставимыми группами (во всех случаях p>0,05). Наиболее высокий уровень OGG1 зафиксирован у пациентов ГЦК (4-я группа) без маркеров и с маркерами HBV и HCV, у которых активность OGG1 увеличилась в 24 и 23 раза, соответственно, при сопоставлении с группой сравнения, достигнув пиковых значений (p<0,001). Это свидетельствовало об интенсивной активации механизмов эксцизионной репарации ДНК в ответ на критическое накопление окисленных оснований (OGG1) в опухолевой ткани. Столь высокий показатель активности OGG1 в группе «чистой» ГЦК может стать дополнительным диагностическим критерием данного заболевания на ранней стадии.

Высокий уровень OGG1 также наблюдался в группе ГЦК на фоне цирроза печени как без маркеров вирусных гепатитов, так и с маркера-

ми HBV и HCV. Показатели превышали значения группы сравнения в 11 и 10 раз соответственно (p<0,001), что может быть связано с постепенным истощением репаративного потенциала клеток при длительном течении фиброза.

При анализе величины отклонения показателя OGG1 в 2–4-й группах от группы сравнения установлено, что в вариационных рядах все 100% абсолютных величин OGG1 у пациентов 2-й группы превышали средний показатель группы сравнения (0,34±0,03). С другой стороны, 50% пациентов 2-й группы имели абсолютные показатели OGG1 выше среднего в группе (2,4±0,14), а 50% – ниже средней величины в группе.

Сравнивая частоту колебаний абсолютных показателей вариационного ряда в 3-й и 4-й группах, были отмечены схожие тенденции: в 3-й группе ниже средних величин было 53% показателей, в 4-й группе – 55%. Приведенные данные свидетельствовали о стабильности показателя OGG1 в качестве биологического маркера начальной стадии паранатоза.

При проведении сравнительного анализа показателей HIF-1α установлено отсутствие значимых отличий в концентрации белка HIF-1α во всех исследовательских группах (табл. 4).

Таблица 4 – Уровень HIF-1α (нг/мл) в ткани печени пациентов исследуемых групп (M±m)

Table 4 – HIF-1α level (ng/ml) in liver tissue of patients in the study groups (M±m)

Группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
	Без маркеров HBV- и HCV-инфекции			
n	10	24	22	16
HIF-1α	0,30±0,02	0,25±0,02	0,33±0,02	0,31±0,01
С наличием маркеров HBV- и HCV-инфекции				
n	–	6	8	4
HIF1α	0,30±0,02	0,23±0,04	0,27±0,05	0,28±0,035
p		p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примечание – p – статистические различия в группах с наличием и отсутствием маркеров HBV and HCV infection

Как видно из таблицы 4, концентрация данного маркера оставалась на уровне фоновых значений группы сравнения (p>0,05), не демонстрируя ожидаемого роста даже в группах с ГЦК (3-я и 4-я группы). Также статистический анализ не выявил значимых различий между группами в зависимости от наличия или отсутствия HBV/HCV-инфекции (p>0,05).

Однако проводя анализ абсолютных значений HIF-1α внутри вариационных рядов пациентов 2–4-й групп, было установлено, что колебания показателей HIF-1α, в отличие от OGG1, были сосредоточены поровну вокруг среднего значения (M) в каждой из исследовательских групп. Максимальные абсолютные значения HIF-1α в 2-й группе достигали 0,48 и 0,51 нг/мл у двух

пациентов, что превышало средний показатель в 2 раза, в 3-й и 4-й группах они были равны 0,41 и 0,46 нг/мл у двух пациентов соответственно.

Зафиксированный ранее многократный подъем уровня фермента репарации OGG1 (с 0,34 до 8,20 нг/мл) в опухолевой ткани у большинства пациентов указывает на то, что активация систем репарации ДНК происходит по гипоксически-независимому пути. В то же время у части пациентов с высокими показателями HIF-1 α (0,41; 0,46; 0,48; 0,51 нг/мл) начальная стадия партанатоза связана с классическим ответом на гипоксию.

Полагаем, что запуск восстановительных механизмов инициируется прямым окислительным стрессом или альтернативными сигнальными путями, например, через каскад партанатоза, связанного с гиперактивацией PARP-1. Проверка этого предположения запланирована в рамках наших дальнейших исследований. Такая связь указывает на то, что критическое накопление поврежденных оснований ДНК при циррозе и ГЦК запускает процессы клеточного ответа еще до формирования выраженного кислородного голодания тканей, выдвигая OGG1 на роль ключевого маркера раннего генотоксического стресса [14].

Детализация показателей OGG1 и HIF-1 α в вариационных рядах среди пациентов 2-й группы (с циррозом печени) позволила выделить двух пациентов, у которых оба маркера партанатоза одновременно были максимально высокими (особенно у второго пациента: OGG1=3,40; HIF1=0,48) и отличались от значений других пациентов (табл. 5).

Выводы

Значительное увеличение активности OGG1 в ткани печени пациентов при циррозе печени, циррозе-ГЦК и особенно при ГЦК подтверждает факт окислительного повреждения ДНК, игра-

Таблица 5 – Вероятные претенденты на развитие ГЦК в группе цирроза печени

Table 5 – Likely candidates for the development of HCC in the liver cirrhosis group

Группа		OGG1, нг/мл	HIF1, нг/мл
Группа сравнения		0,34 \pm 0,03	0,30 \pm 0,03
2-я группа (цирроз печени)	Пациент 1 – A1 F4	3,33	0,37
	Пациент 2 – A0 F4	3,40	0,48

ющего важную роль на начальной стадии партанатоза при злокачественной трансформации тканей печени. Результаты исследования содержания OGG1 полностью совпадают с данными других авторов, установивших, что хроническое воспаление в печени, приводящее к окислительному повреждению ДНК, может повысить риск геномных изменений, провоцирующих развитие гепатоканцерогенеза [11, 15].

Несмотря на отсутствие различий в группах в содержании HIF-1 α , данный маркер, характеризующий стартовую позицию партанатоза, нельзя исключать из диагностического поиска, так как его высокие значения у части пациентов с циррозом печени, сочетающиеся с высокими показателями OGG1, могут стать важными прогностическими маркерами начальных стадий ГЦК при циррозе печени.

Наличие высоких концентраций OGG1 и HIF-1 α одновременно у пациента с циррозом печени может рассматриваться как высокочувствительный биомаркер для раннего выявления злокачественной трансформации, способный фиксировать молекулярные изменения на этапах, когда традиционные маркеры гипоксии еще не достигают диагностически значимых порогов.

References

1. Tsyrukunov VM, Prokopchik NI, Andreev VP, Prochenko DD. *Gepatologija. Klinicheskaja morfologija pecheni*. Moskva: Prakticheskaja medicina; 2025. 748 p. edn: GFKOSA. (Russian).
2. Zhou DQ, Liu JY, Zhao F, Zhang J, Liu LL, Jia JR, Cao ZH. Risk factors for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A comprehensive analysis from a decade-long study. *World J Gastrointest Oncol*. 2024;16(12):4625-4635. doi: 10.4251/wjgo.v16.i12.4625.
3. Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PK, Ngeow J. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2023;164(5):766-782. doi: 10.1053/j.gastro.2023.01.033.
4. Infantino V, Santarsiero A, Convertini P, Todisco S, Iacobazzi V. Cancer Cell Metabolism in Hypoxia: Role of HIF-1 as Key Regulator and Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5703. doi: 10.3390/ijms22115703.
5. Chu Q, Gu X, Zheng Q, Zhu H. Regulatory mechanism of HIF-1 α and its role in liver diseases: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022;10(2):109. doi: 10.21037/atm-21-4222.
6. Wang Y, Dawson VL, Dawson TM. Poly(ADP-ribose) signals to mitochondrial AIF: a key event in parthanatos. *Exp Neurol*. 2009;218(2):193-202. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.020.
7. Kuznetsov OE, Tsyrukunov VM. Virus-associated hepatocellular carcinoma [Virus-associated hepatocellular liver cancer]. *Gepatologija i gastrojenterologija [Hepatology and Gastroenterology]*. 2021;5(1):17-24. doi: 10.25298/2616-5546-2021-5-1-17-24. edn: MXQKIV. (Russian).
8. Tsyrukunov VM, Kerimova SSh, Chernyak SA. Parthanatos i onkogenez pecheni [Parthanatos and liver oncogenesis]. *Gepatologija i gastrojenterologija [Hepatology and Gastroenterology]*. 2023;7(2):98-104. doi: 10.25298/2616-5546-2023-7-2-98-104. edn: WBBNWQ. (Russian).
9. Malla S, Neupane R, Sood S, Hussein N, Abou-Dahech M, Terrero D, Ashby CR Jr, Babu RJ, Tiwari AK. Mitochondria as Regulators of Nonapoptotic Cell Death in Cancer. *MedComm (2020)*. 2025;6(8):e70244. doi: 10.1002/mco2.70244.
10. Chuma M, Hige S, Nakanishi M, Ogawa K, Natsuzaka M, Yamamoto Y, Asaka M. 8-Hydroxy-2'-deoxy-guanosine is a risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infec-

- tion. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(9):1431-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05502.x.
11. Baquero JM, Benítez-Buelga C, Rajagopal V, Zhenjun Z, Torres-Ruiz R, Müller S, Hanna BMF, Loseva O, Wallner O, Michel M, Rodríguez-Perales S, Gad H, Visnes T, Helleday T, Benítez J, Osorio A. Small molecule inhibitor of OGG1 blocks oxidative DNA damage repair at telomeres and potentiates methotrexate anticancer effects. *Sci Rep.* 2021;11(1):3490. doi: 10.1038/s41598-021-82917-7.
 12. Quintero M, Mackenzie N, Brennan PA. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(5):465-8. doi: 10.1016/j.ejso.2004.03.008.
 13. Nagashima M, Sasaki A, Morishita K, Takenoshita S, Nagamachi Y, Kasai H, Yokota J. Presence of human cellular protein(s) that specifically binds and cleaves 8-hydroxyguanine containing DNA. *Mutat Res.* 1997;383(1):49-59. doi: 10.1016/s0921-8777(96)00045-6.
 14. Herrmann GK, Yin YW. The Role of Poly(ADP-ribose) Polymerase 1 in Nuclear and Mitochondrial Base Excision Repair. *Biomolecules.* 2023;13(8):1195. doi: 10.3390/biom13081195.
 15. Shimoda R, Nagashima M, Sakamoto M, Yamaguchi N, Hirohashi S, Yokota J, Kasai H. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in human livers with chronic hepatitis. *Cancer Res.* 1994;54(12):3171-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Керимова Сапартач Ширдогдыевна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Kerimova Sapartach Sh., Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

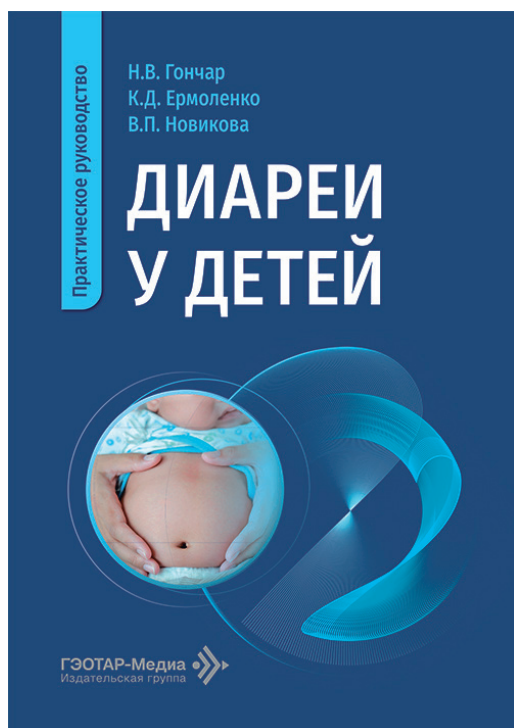
Tsyrukunov Vladimir M., PhD, MD (Medicine), Professor, Grodno State Medical University; e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Поступила: 01.04.2026

Принята к печати: 04.05.2026

Received: 01.04.2026

Accepted: 04.05.2026



Гончар, Н. В. Диареи у детей : практическое руководство / Н. В. Гончар, К. Д. Ермоленко, В. П. Новикова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2026. – 112 с. – ISBN 978-5-9704-9420-2.

В данном руководстве представлены современные подходы к диагностике, лечению и профилактике диареи у детей, основанные на национальных и международных клинических рекомендациях. Авторы, опираясь на доказательную медицину, подробно рассматривают алгоритмы ведения пациентов с учетом различных этиологических факторов, возрастных особенностей и степени тяжести состояния. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике, рациональному использованию лабораторных и инструментальных методов исследования, а также принципам регидратационной и этиотропной терапии. Руководство учитывает разнообразие условий оказания медицинской помощи, включая ограниченные ресурсы медицинских учреждений, и предлагает адаптированные планы ведения пациентов, которые позволяют оптимизировать лечебный процесс, минимизировать риски осложнений и улучшить исходы заболевания. Практические рекомендации дополнены схемами взаимодействия между специалистами, что способствует повышению качества оказания помощи. Издание предназначено педиатрам, врачам общей практики, гастроэнтерологам, инфекционистам, а также студентам медицинских вузов и ординаторам, специализирующимся в области педиатрии и детских инфекций. Может быть полезно для руководителей медицинских учреждений, занимающихся организацией и оптимизацией оказания помощи детям с диарейными заболеваниями.